



Uso de Antivirales de Acción Directa en Población Coinfectada VIH/VHC

María Jesús Vivancos Gallego

Directoras: Ana Moreno Zamora y María Jesús Pérez Elías

Universidad Autónoma de Madrid

Programa de Doctorado en Medicina y Cirugía

Departamento de Medicina y Cirugía

Facultad de Medicina.

Universidad Autónoma de Madrid.



Título de la Tesis.

Uso de Antivirales de Acción Directa en Población Coinfectada VIH/VHC.

Efectividad de los Tratamientos y Factores Predictores de Respuesta Viral Sostenida

Doctorando: María Jesús Vivancos Gallego

Directoras: Ana Moreno Zamora y María Jesús Pérez Elías

Madrid, 2017

AGRADECIMIENTOS

Gracias a...

Fran, por estar ahí y compartir tanto.

Mi madre, mi padre y mi hermano, que aunque estén lejos disfrutarán de esta tesis como si fuera suya (y... ¿no lo es en cierto modo?)

Mis amigos y familiares, por el apoyo y la alegría que transmiten para demostrar que unidos “todo ...es posible”.

La Dra. Moreno, la Dra. Pérez Elías, la Dra. Quereda y el Dr. Moreno..., por confiar en mí, por revisar las notas y por sus sinceros y útiles comentarios.

Compañeros de la consulta (Santos, Cris, Chus, Paloma, Uxua...) por esos ratos de risas.

Mis compañeros de “VIH”, de “Planta”, de “ETS”, de “Medicina Tropical”, y de “Interconsultas”, cuyos pasos me señalan el camino...

A todos los pacientes, con los que compartimos el día a día; sin ellos no habría sido posible.

Los que habéis escogido leer esta tesis habiendo tanto donde elegir...

RESUMEN

Introducción. La infección por el VHC constituye un problema sanitario a nivel mundial, con importante morbilidad y mortalidad en población VIH, que hasta el advenimiento del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) condicionaba una evolución significativamente peor en comparación con la de la población mono infectada por VHC.

Objetivos. Valorar la efectividad y seguridad del tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC y determinar los factores predictores de respuesta viral sostenida en semana 12 post-tratamiento (RVS12).

Métodos. Estudio retrospectivo en una cohorte dentro de la práctica clínica habitual de una consulta monográfica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

Resultados. De los 427 pacientes que recibieron tratamiento, 42,2% eran cirróticos, 40,5 % pretratados con terapia convencional con interferón pegilado (peg-INF) y ribavirina (RBV), y un 37,7% genotipo no 1. La pauta más frecuentemente prescrita fue sofosbuvir/ledipasvir (59,3%) y el genotipo (G) más frecuente fue 1a (44,2%). Las tasas de RVS12 fueron 94% (intervalo de confianza 95% [IC95] 90 a 96) en G1, 87,5 (IC95%, 47 a 99) en G2, 92,9 (IC95%, 83 a 98) en G3, y 87,6 (IC95%, 79 a 94) en G4, donde la efectividad fue más baja de lo esperada debido al uso de Simeprevir en pacientes que habían iniciado el tratamiento de forma urgente por enfermedad hepática avanzada. En el análisis multivariable, el sexo femenino se asoció de forma independiente a una mayor tasa de RVS12, mientras que la presencia de cirrosis descompensada fue un factor independiente de fracaso virológico. El uso de RBV no mostró efecto sobre la probabilidad de RVS. La tasa de interrupción prematura fue baja (en global 3,2%), aunque los pacientes con cirrosis discontinuaron con más frecuencia el tratamiento (4,4% vs 2,4%), debido a evento hepático en la mitad de los casos.

Conclusiones. En nuestros pacientes coinfectados VIH/VHC, manejados según la práctica clínica habitual, la tasa global de RVS12 fue elevada a pesar de incluir a un elevado porcentaje de pacientes cirróticos, pretratados y con genotipo 1.

ÍNDICE

INDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	1
a) Epidemiología, etiología e historia natural de la infección por VHC	2
b) Ciclo del virus	3
c) Factores predictores de respuesta	5
d) Tratamiento con AAD	6
i. <i>Mecanismo de acción de los AAD.</i>	7
ii. <i>Dificultades en el tratamiento</i>	11
iii. <i>Generalidades del tratamiento</i>	11
iv. <i>Características de los fármacos disponibles</i>	12
e) Poblaciones poco representadas en ensayos clínicos	17
i. <i>Cirróticos</i>	17
ii. <i>Genotipo 3.</i>	17
iii. <i>Mujeres.</i>	18
II. JUSTIFICACIÓN	19
III. HIPÓTESIS	22
a) Hipótesis conceptuales	23
b) Hipótesis operativas	23
IV. OBJETIVOS	24
a) Objetivo principal	25
b) Objetivos secundarios	25
V. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO	26
VI. SUJETOS DE ESTUDIO	28
VII. PROCEDIMIENTOS Y VARIABLES DEL ESTUDIO	30
a) Variables basales y demográficas	31
b) Respuesta previa al tratamiento clásico	32
c) Variables de laboratorio	32
d) Pruebas no invasivas hepáticas	34
e) Descripción del tratamiento	35
f) Variables clínicas y de resultado	36
VIII. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	38

IX. RESULTADOS	40
a) Análisis global de resultados.....	41
i. <i>Características basales de los pacientes</i>	41
ii. <i>Pautas de tratamiento</i>	42
iii. <i>Tendencia prescripción</i>	44
iv. <i>Distribución de pautas según genotipo</i>	45
v. <i>Efectividad del tratamiento</i>	46
vi. <i>Suspensiones prematuras de causa no virológica</i>	50
b) Influencia de las características basales en la respuesta	53
i. <i>Análisis univariable</i>	53
ii. <i>Análisis multivariable</i>	55
c) Análisis de supervivencia	56
d) Fracasos, pautas de rescate y estudio de resistencias	58
i. <i>PAUTAS DE RESCATE</i>	61
ii. <i>ESTUDIO DE RESISTENCIAS</i>	63
e) Análisis de subgrupos	64
i. <i>Según genotipo y pauta equivalente</i>	64
ii. <i>Genotipo 3</i>	66
iii. <i>Tratamientos cortos de 8 semanas en G1</i>	67
iv. <i>Eficacia y seguridad del tratamiento con AAD en pacientes cirróticos</i>	68
X. DISCUSIÓN	72
XI. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO.....	81
XII. CONCLUSIONES.....	84
XIII. ANEXO.....	86
XIV. REFERENCIAS.....	98

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Prevalencia de la infección por el VHC en Pacientes con VIH en España	2
Figura 2 Ciclo replicativo del VHC y dianas terapéuticas.....	4
Figura 3 Pautas de tratamiento recomendadas para el VHC.....	12
Figura 4 Recogida de datos en el tiempo	31
Figura 5 Porcentaje de pacientes con cada pauta.....	43
Figura 6 Esquema global de uso de AAD.....	44
Figura 7 Prescripción por semestres	45
Figura 8 Distribución de pautas según genotipo	46
Figura 9 RVS por genotipo por OTT y ITT.....	48
Figura 10a RVS según pauta por ITT	48
Figura 10b RVS según pauta por OTT	49
Figura 11 Suspensiones precoces por pauta.....	51
Figura 12 Grado de fibrosis en el grupo de respuesta y de no respuesta	54
Figura 13 Curvas de supervivencia: evento hepático.....	57
Figura 14 Momento del fracaso en los que no alcanzaron RVS (ITT, OTT)	59
Figura 15 Pacientes sin viremia con el tratamiento a lo largo del tiempo	60
Figura 16 Tasa de RVS en pacientes tratados con SOF/LDV 8 y 12 semanas.....	67

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características basales de la población	42
Tabla 2. Tratamientos usados.....	43
Tabla 3. Prescripción por semestres.....	45
Tabla 4. Prescripción de pautas según genotipo	46
Tabla 5.1 Tasas de RVS en genotipo 1 en el 1º ciclo de tratamiento	47
Tabla 5.2 Tasas de RVS en genotipos 2 y 3 en el 1º ciclo de tratamiento.....	47
Tabla 5.3 Tasas de RVS en genotipo 4 en el 1º ciclo de tratamiento	47
Tabla 6. Genotipo 3. Uso de RBV y RVS	50
Tabla 7. Causas de interrupción prematura según pauta, 1º ciclo.....	51
Tabla 8. Efectos adversos importantes.....	52
Tabla 9. Análisis univariable de los factores asociados con la falta de RVS (ITT).....	53
Tabla 10. Análisis univariable de los factores asociados con no RVS·(OTT)	55
Tabla 11. Análisis ajustado por regresión logística	56
Tabla 12. Eventos hepáticos según RVS.	57
Tabla 13. Pacientes que no alcanzan RVS por pauta.....	60
Tabla 14. Análisis de factores que influyen en la RVR.....	61
Tabla 15. Pautas de tratamiento en el rescate	61
Tabla 16. Pautas del primer régimen de rescate.....	62
Tabla 17.1 Características de los pacientes con resistencias en el fracaso	63
Tabla 17.2. Tipo de mutaciones de resistencia detectadas en el fracaso	64
Tabla 18. Pauta SOF/LDV frente a OBV/PTV/rtv+DSV (3D) en G1.....	65
Tabla 19. Pauta SOF/LDV frente a OBV/PTV/rtv (2D) en G4.....	65
Tabla 20. Pauta SOF/LDV frente a SOF/DCV en G3	66
Tabla 21. Análisis de regresión logística en genotipo 3	66
Tabla 22. Diferencias en la estrategia entre 8 y 12 semanas en G1	68
Tabla 23. Características basales de los pacientes cirróticos	69

Tabla 24. Eventos durante el tratamiento en pacientes cirróticos 70

Tabla 25. Análisis univariable de características basales entre hombres y mujeres 71

ABREVIATURAS

AAD Antivirales de acción directa	mm3 Milímetros cúbicos
ADVP Adictos a Drogas por Vía Parenteral	MELD Model For End-Stage Liver Disease
BOC Boceprevir	OBV Ombitasvir
CHC Carcinoma hepatocelular	OTT “On-treatment”
CPT Child-Pugh-Turcotte	PTV Paritaprevir
DCV Daclatasvir	RBV Ribavirina
DSV Dasabuvir	RTV Ritonavir
EBR Elbasvir	RVS Respuesta viral sostenida
ET Elastografía de transición	RVR Respuesta viral rápida
FBS Fibroscan	RFT Respuesta final de tratamiento
FV Fracaso virológico	SMV Simeprevir
G Genotipo	SOF Sofosbuvir
GGT Gamma Glutamyl Transpeptidasa	TAR Tratamiento antirretroviral
GOT Aspartato aminotransferasa	TARGA Tratamiento antirretroviral de Gran Actividad
GPT Alanino aminotransferasa	TFG Tasa de Filtrado Glomerular
GZR Grazoprevir	TOH Trasplante Ortotópico Hepático
Hb Hemoglobina	TPV Telaprevir
HCC Hepatocarcinoma	VEL Velpatasvir
HSH Hombres que tienen sexo con hombres	VHB Virus de la hepatitis B
INF Interferón	VHC Virus de la hepatitis C
IP Inhibidores de la proteasa	VIH Virus de la inmunodeficiencia Humana
IQR Rango intercuartil	VIH/VHC Pacientes coinfectados
ITT Intención de tratar	
kPa Kilopascales	
LDV Ledipasvir	
mL Mililitro	

I. INTRODUCCIÓN



a) Epidemiología, etiología e historia natural de la infección por VHC

Se estima que en todo el mundo hay 71 millones de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), y aproximadamente 399.000 personas mueren cada año por enfermedad hepática relacionada con la hepatitis C [1].

La coinfección por VHC es una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) [2].

La infección por VIH modifica la historia natural de la hepatitis crónica C en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), con una progresión a cirrosis más acelerada [3], y un incremento de la mortalidad en los pacientes coinfectados VIH/VHC [4,5].

En España, la seroprevalencia del VHC en pacientes VIH ha descendido de forma gradual a lo largo de los inicios del siglo XXI: 60,8% en 2002, 50,2% en 2009, 37,7% en 2015, respectivamente (Figura 1). Este descenso se debe a la disminución del uso de drogas inyectables como ruta de transmisión del VIH en los últimos años: 55,2% en 2002, 44,0% en 2009 y 30,7% en 2015.

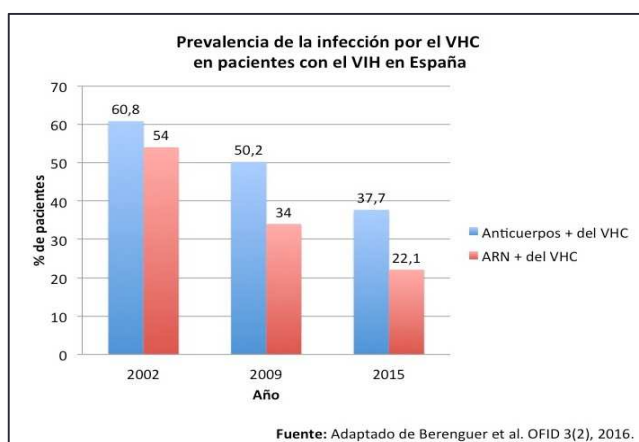


Figura 1 Prevalencia de la infección por el VHC en Pacientes con VIH en España



Igualmente, la prevalencia de infección activa por el VHC (definida por la presencia de viremia en plasma cuantificada por PCR) en personas coinfectadas por el VIH en España ha disminuido de forma significativa: 54% en 2002, 22,1% en 2015; también en relación con la disminución del uso de drogas inyectables como ruta de transmisión del VIH en los últimos años: 55,2% en 2002, 44,0% en 2009 y 30,7% en 2015. Este marcado descenso en la prevalencia de infección activa por el VHC es también debido al aumento de la tasa de tratamiento antiviral C en pacientes coinfectados, y a la mayor efectividad de las terapias frente al VHC durante la última década [6].

Recientemente se han descrito en Europa y en Estados Unidos brotes de hepatitis aguda C en varones VIH homosexuales (HSH) asociados a determinadas prácticas de riesgo mantenidas en el tiempo; estas prácticas condicionan el establecimiento de poblaciones de riesgo con importantes tasas de reinfección tras aclaramiento espontáneo o tras tratamiento antiviral [7,8].

b) Ciclo del virus

El VHC es un virus ARN de la familia Flaviviridae. Hasta el momento se han descrito seis genotipos diferentes (1a/1b, 2, 3, 4, 5 y 6). En Europa y EEUU el más prevalente es el G1, seguido de los G3 y G4 [9,10].

El VHC, al igual que el VIH, tiene una elevada tasa de replicación viral y una escasa capacidad correctora de los errores por parte de su ARN polimerasa, lo que favorece en la infección crónica una gran diversidad de quasiespecies virales. La principal diferencia con el VIH es que el VHC no se integra en ningún momento en el genoma del huésped al que infecta, y todo su ciclo se realiza en el citoplasma.



El virión del VHC entra en la célula por endocitosis, mediado por un receptor, y posteriormente se libera el genoma del VHC, que se dirige al retículo endoplasmático de la célula; allí es traducido, formándose una sola poliproteína de unos 3.011 aminoácidos. La proteasa del VHC codificada por la región del genoma NS3/4^a se encarga junto con otras proteasas celulares de completar la hidrólisis de esta poliproteína, produciéndose tres proteínas estructurales y siete no estructurales.

Con las proteínas formadas y con el ARN viral interactúa la proteína NS5A, que está asociada a la membrana y es fosforilada por una serina quinasa celular. Tiene la capacidad de modular la transformación celular, la regulación de la transcripción y la apoptosis, siendo esencial para el ciclo replicativo del virus [11].

La replicación del ARN vírico se realiza por otra parte gracias a una de las proteínas no estructurales (NS5B), una ARN polimerasa-ARN dependiente, la cual produce una hebra de ARN negativo, que sirve como molde para fabricar hebras de ARN positivo.

Los nuevos genomas fabricados pueden ser de nuevo replicados y traducidos, o empaquetados para formar nuevas partículas víricas. Estas nuevas partículas víricas son liberadas por exocitosis, completándose el ciclo (*Figura 2*) [12].

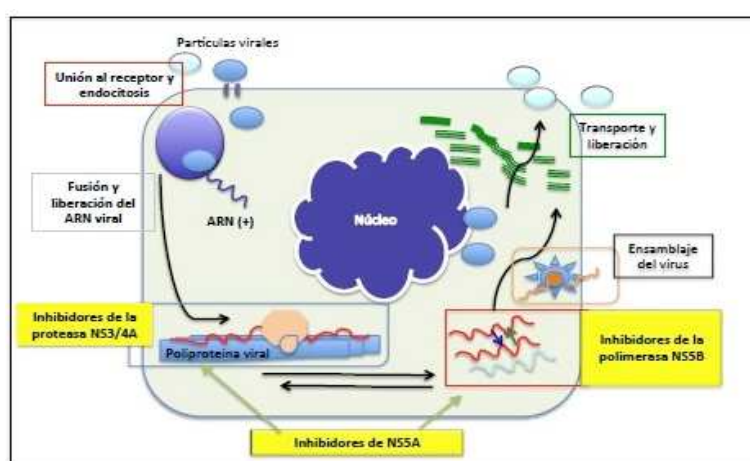


Figura 2 Ciclo replicativo del VHC y dianas terapéuticas

Fuente: elaboración propia



c) Factores predictores de respuesta

Hasta la llegada de los antivirales de acción directa (AAD), la base del tratamiento del VHC residía en el uso de interferón (INF, 1991) subcutáneo, tanto en su forma convencional como en las formulaciones pegiladas (2001), cuya eficacia se veía significativamente incrementada con la adición de ribavirina (RBV, 1998) por vía oral. Ninguno de estos agentes tenía actividad antiviral directa, sino que el mecanismo de acción subyacente era inmunológico. Tradicionalmente los factores predictores de respuesta se relacionaban con el virus y el huésped, y se clasifican en clínicos, inmunológicos y genéticos. El polimorfismo de la interleucina-28B (IL28B) predice la cinética viral y el aclaramiento espontáneo de la infección aguda por el VHC, y se demostró que también era el predictor basal más importante de la respuesta al tratamiento con INF/RBV [13].

Respecto a la cinética viral precoz durante tratamiento con INF/RBV, la presencia de respuesta viral rápida (RVR) -definida como la negativización de la viremia en las primeras 4 semanas de tratamiento- fue el factor independiente más importante de respuesta viral sostenida (RVS), independientemente del genotipo, y podía ayudar a acortar el tratamiento en G3. Por el contrario, la ausencia de una disminución de al menos 1 log en la PCR VHC basal en la semana 4 de tratamiento mostraba un valor predictivo negativo del 100% para la obtención de RVS, permitiendo la suspensión del tratamiento y evitando así toxicidad innecesaria [14].

Los factores asociados al fracaso del tratamiento basado en INF eran:

- Genotipo 1 del VHC
- ILB28 no CC
- Sexo masculino
- Fibrosis avanzada
- Coinfección con VIH



- Coinfección con el virus de la hepatitis B (VHB)
- Resistencia a la insulina
- Escasa adherencia al tratamiento
- Carga viral C elevada (≥ 600.000 UI/mL)

Además, se ha estudiado la influencia de otros factores, como los niveles de vitamina D o el uso de estatinas. De acuerdo a una revisión sistemática, los niveles basales de vitamina D no influyeron de forma significativa en la respuesta al tratamiento con INF/RBV. En cuanto a las estatinas, la adición de fluvastatina a INF/RBV se ha asociado en varios estudios a mayores tasas de RVR y RVS en G1.

Con el desarrollo e incorporación de los AAD, con dianas virales y alta potencia, han dejado de tener relevancia muchos de los factores tradicionales de respuesta.

d) Tratamiento con AAD

El estudio del genoma del VHC ha facilitado el desarrollo de los AAD, generando inhibidores específicos con acción dirigida frente a las proteínas no estructurales del VHC, que han condicionado un cambio radical en el pronóstico y en la historia natural de la hepatitis C.

La aprobación de los primeros inhibidores de la proteasa (IP) NS3/4, telaprevir (TPV) y boceprevir (BOC) en 2011, marcó el inicio de la nueva era, tras demostrarse que su adición al tratamiento con peg-INF/RBV incrementaba de forma significativa las tasas de RVS. Sin embargo, su vida ha sido corta, en relación a la presencia de importantes limitaciones: solo era válida para pacientes con G1, suponía una elevada complejidad y el uso de gran número de comprimidos con un incremento de la toxicidad. No estaba permitido su uso en pacientes con intolerancia o contraindicación al uso de INF, y existía una peor eficacia en los subgrupos con factores predictores de mala respuesta. No obstante, la comercialización de estos dos fármacos supuso el inicio de una nueva era en el tratamiento del VHC [15].



Dos años más tarde, en 2013, se aprobaron sofosbuvir (SOF), un análogo de nucleósidos inhibidor de NS5B, y simeprevir (SMV), un inhibidor NS3/4 de segunda generación [16].

i. Mecanismo de acción de los AAD.

Como en el tratamiento del VIH, el tratamiento del VHC con AAD consiste en la combinación de fármacos que actúan frente a diferentes dianas del VHC. Según la fase del ciclo vital sobre la que actúan impidiendo la replicación del VHC reciben diferentes nombres y se agrupan por clases o familias.

En 2017 disponemos de fármacos que pertenecen a una de las siguientes familias:

- I. Inhibidores de la proteasa (IP) NS3/4A
- II. Inhibidores de la proteína NS5A
- III. Inhibidores de la polimerasa NS5B. Estos a su vez pueden ser análogos de nucleósidos y no análogos de nucleósidos

Inhibidores de la proteasa (IP) NS3/4A

Actúan inhibiendo la proteasa del VHC NS3/4A. Los fármacos pertenecientes a esta familia se denominan con la terminación “previr”.

TPV y BOC se consideran los IP del VHC de “primera generación”. Por las limitaciones anteriormente referidas, su vida terapéutica ha sido corta, y han sido superados y sustituidos por IP de “segunda” y “tercera” generación.



Son fármacos poligenotípicos, con actividad frente a genotipos del VHC 1, 4 y 2 (aunque no se emplean en este último genotipo). Dentro del G1, son más activos frente a G1b que frente a G1a. Tienen mayor potencia que los de primera generación, y una farmacocinética que permite administrarlos una vez al día.

Aunque existen polimorfismos asociados a resistencia y se generan mutantes resistentes en el fracaso, su barrera genética es mucho mayor que la de los IP de “primera generación”. Las mutaciones de resistencia generadas durante el tratamiento con alguno de estos fármacos no comprometen de igual manera la respuesta con otro fármaco de la misma familia.

Son más seguros, se toleran mejor que los de primera generación y tienen menos interacciones con otros fármacos. No obstante, previamente a su uso, se deben comprobar las posibles interacciones con otros medicamentos e informar al paciente de que no se debe tomar ningún medicamento nuevo sin consultar previamente [17].

Los IP del VHC aprobados en la actualidad en Europa y EEUU son: simeprevir (SMV), ritonavir/paritaprevir (r/PTV) y grazoprevir (GZV). Ninguno de ellos puede utilizarse en pacientes con cirrosis descompensada, por el riesgo de precipitar descompensación hepática y/o toxicidad hepática. En pacientes con G1a, debido a la menor actividad intrínseca de estos fármacos, se deben utilizar en combinación con RBV, y en el caso de grazoprevir, prolongar a 16 semanas el tratamiento en pacientes con factores de mal pronóstico.

Glecaprevir (Abbvie) [18] y Voxilaprevir (Gilead) [19] son los últimos componentes incorporados a esta familia: presentan mayor potencia antiviral, incluso en pacientes con experiencia previa con otros AAD, su espectro incluye G3 (pangenotípicos), y actualmente están en fases avanzadas de investigación. Se van a emplear en combinación con otros nuevos AAD (pibrentasvir en el caso de glecaprevir, sofosbuvir/velpatasvir en el caso de voxilaprevir), tanto en pacientes *naïve* como en rescate.



Inhibidores de la NS5A

Los inhibidores de NS5A bloquean la unión con las proteínas e inhiben la interrelación entre la proteína NS5A y los lugares de replicación intracelular del VHC.

Los fármacos pertenecientes a esta familia se denominan con la terminación “asvir”.

Son fármacos pangenotípicos, ya que tienen actividad frente a genotipos del 1 al 6. Al igual que los IP muestran mayor actividad en G1b que 1a.

Son potentes, y con una farmacocinética que permite administrarlos una vez al día. Son bien tolerados, siendo sus efectos adversos generalmente leves, sin que obliguen a suspender el tratamiento. Aunque de forma global tienen menos interacciones que los inhibidores de proteasa, siempre hay que consultarlas cuando se empleen otros fármacos de forma concomitante [17].

Los inhibidores de la NS5A aprobados en la actualidad en Europa y EEUU son: daclatasvir (DCV), ledipasvir (LDV, siempre coformulado con sofosbuvir), ombitasvir (OBV, siempre coformulado con ritonavir/paritaprevir), velpatasvir (VEL, siempre coformulado con sofosbuvir y en el futuro también con voxilaprevir) y elbasvir (EBV, siempre coformulado con grazoprevir). Sólo DCV puede utilizarse no coformulado.

Pibrentasvir [18] es un nuevo inhibidor de la NS5A, que se va a utilizar coformulado con glecaprevir (Abbvie).

La barrera genética a la resistencia de esta familia de fármacos es moderada, siendo frecuente la selección de mutaciones de resistencia en pacientes que fracasan al tratamiento, mutaciones que persisten en el tiempo. Esta posibilidad es menor en los inhibidores de la



NS5A más modernos (VEL, EBV y pibrentasvir), y puede condicionar la elección del segundo tratamiento en pacientes que fracasan.

Inhibidores de la polimerasa NS5B

Los fármacos pertenecientes a esta familia se denominan con la terminación “buvir”. Dentro de ellos se distinguen dos tipos muy diferentes entre sí: los análogos de nucleósidos y los no análogos de nucleósidos. En el primer grupo sólo disponemos en la actualidad del sofosbuvir (SOF), y en el segundo del dasabuvir (DSV).

Los análogos de nucleósidos de la NS5B se incorporan en el RNA y bloquean la cadena, inhibiendo la replicación del VHC mediante la unión al sitio catalítico (conservado) de la enzima. Esta zona es común en todos los genotipos, siendo por tanto los fármacos que actúan a este nivel activos frente a todos ellos (pangenotípicos).

Por el contrario, los inhibidores no nucleósidos de la NS5B son inhibidores no competitivos, que bloquean antes del inicio de la cadena, siendo más dependientes del genotipo viral.

Las características generales de SOF (análogo de nucleósido) son las siguientes:

- 1) Elevada potencia antiviral
- 2) Alta barrera a la resistencia
- 3) Actividad pangenotípica
- 4) Fácil posología (una dosis una vez al día, coformulación con LDV, VEL, voxilaprevir)
- 5) Pocos efectos secundarios y mínimas interacciones



A diferencia del anterior, dasabuvir (inhibidor de la polimerasa NS5B no análogo de nucleósido) tiene una potencia antiviral baja, una actividad limitada a G1, y una baja barrera genética, que condiciona con frecuencia la aparición de cepas con mutaciones de resistencia en los fracasos bajo estos tratamientos. También es un fármaco seguro y bien tolerado.

ii. Dificultades en el tratamiento

La alta tasa de producción diaria de viriones, la elevada población viral existente, y la alta tasa de mutación (debida a la falta de función correctora de errores de la ARN polimerasa ARN dependiente), favorecen la variabilidad genética. Esta variabilidad genética hace que la susceptibilidad a los nuevos AAD debida a la presencia de polimorfismos naturales en posiciones asociadas con resistencias (inhibidores de la proteasa NS3/4A y de la polimerasa NS5A prácticamente inexistente en el caso de SOF) pueda ser genotipo/subtipo dependiente.

La llegada de AAD, ha permitido tasas de curación superiores al 90%. Sin embargo, hay ciertas características del virus y del huésped que pueden dificultar la curación.

iii. Generalidades del tratamiento

Las pautas recomendadas en el primer semestre del año 2017 se describen a continuación (*Figura 3*). Es previsible que, con las nuevas incorporaciones de fármacos y con las nuevas indicaciones de duración, estas pautas se vayan actualizando de forma muy rápida en un futuro próximo.



	NS3	NS5A	No análogos NS5B	Análogos NS5B	RBV	Genotipo	Combo	Duración
Parietaprevir/ritonavir/ Ombitasvir+Dasabuvir	●	●	●		● (no en 1b)	1 y 4	Si (salvo Dasabuvir)	1a y 4→12/24 semanas 1b→ 8 ¹ /12 semanas 4→ (sin Dasabuvir)12/24 semanas.
Grazoprevir/Elbasvir	●	●			+/-	1 y 4	Si	12/16 semanas
Sofosbuvir/Ledipasvir		●		●	+/-	1 y 4	Si	8 (G 1) ² /12/24 semanas
Sofosbuvir/Velpatasvir		●		●	+/- G3	1-6	Si	12 semanas
Sofosbuvir+Daclatasvir					+/-	1,2 y 3	No	12/24 semanas
Sofosbuvir+Simeprevir	●			●	+/-	1 y 4	No	12/24 semanas

^{1,2}Criterios para tratamiento 8 semanas: PCR VHC<6 M UI/ml; naïve para tratamiento; sin cirrosis;¹(Genotipo 1b);²(Genotipo 1 b y 1 a)

Figura 3 Pautas de tratamiento recomendadas para el VHC

Tabla de elaboración propia partir de las guías de tratamiento actualizadas: *Guías españolas AEEH/SEIMC*; *Guías europeas EASL*; *Guías americanas AASLD*.

iv. *Características de los fármacos disponibles actualmente para el tratamiento del VHC.*

Fármacos sin coformular

Simeprevir (Olysio®, Janssen) es un IP del VHC de “segunda generación” eficaz en pacientes con G1 y G4. Se utiliza en dosis de 150 mg al día, y en regímenes de 12 a 24 semanas. Hay experiencia con su utilización combinado con peg-INF y RBV, con SOF, y con DCV. Combinado con SOF ha demostrado unos porcentajes de RVS superiores al 80%, y la asociación con RBV no mejora los resultados. Asociado con DCV los resultados son insatisfactorios y la experiencia muy escasa. En pacientes G1 con cirrosis, la presencia de la mutación Q80K disminuye las tasas de RVS, sobre todo en regímenes en los que se combina con peg-INF y RBV. No se recomienda en pacientes que han fracasado previamente con regímenes con TPV ó BOC.

Es un fármaco muy bien tolerado, siendo sus efectos secundarios generalmente leves. Entre los más frecuentes se encuentran las erupciones cutáneas tipo rash, y reacciones de fotosensibilidad, y elevación de las transaminasas y de la bilirrubina. No se recomienda en



pacientes con enfermedad hepática avanzada (Child–Pugh Clase B ó C), porque en estos pacientes pueden aumentar sus niveles séricos, incrementando su toxicidad. Puede tener problemas de interacciones con otros medicamentos inductores o inhibidores de la P450 3A.

En la actualidad, debido a su menor potencia, a sus posibles interacciones con otros medicamentos, y a su falta de coformulación con otros agentes frente al VHC, apenas se emplea, y ha sido desplazado por otras opciones. Puede tener todavía una utilidad en los pocos pacientes que fracasen a otras pautas con antivirales de acción directa, especialmente si el fracaso incluía un inhibidor NS5A [20].

Daclatasvir (Daklinza®, BMS) es un inhibidor de primera generación de la proteína NS5A, activo frente a G1 al 6. Se utiliza en dosis de 60 mg al día, en regímenes de 12 a 24 semanas. Es necesario reducir la dosis a 30 mg cuando se usa con atazanavir-ritonavir, azoles o claritromicina. Si se usa junto con efavirenz, etravirina o dexametasona se debe incrementar la dosis a 90 mg al día [21].

Aunque hay experiencia con su combinación con diferentes AAD, la pauta más estudiada y eficaz es la combinación con SOF, con o sin RBV. A pesar de su eficacia y seguridad, no es una pauta de primera elección en la actualidad, ni siquiera en G3, en el que ha sido tratamiento de elección hasta la disponibilidad de SOF/VEL, que ha demostrado tasas superiores de eficacia sin necesidad de RBV en la mayoría de los escenarios [22].

Sofosbuvir (Sovaldi®, Gilead) es un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC análogo de nucleósido que ha demostrado su actividad pangenotípica antiviral con una elevada potencia. Es eficaz en infecciones por G1 al 6 en diversos escenarios en combinación con otros AAD, y en G2 asociado a RBV, o más recientemente a VEL. A diferencia de los IP y de los inhibidores de la NS5A, en G1 es más eficaz frente al 1a que frente al 1b. Su dosis es de 400 mg una vez al día, en regímenes entre 8 y 24 semanas.



Es un fármaco muy seguro, y con escasos problemas de interacciones con otros medicamentos [23]. Por su eliminación por vía renal, no se aconseja su uso en pacientes con un filtrado glomerular estimado por debajo de 30 ml/min/1,73 m², ya que existe muy poca experiencia en pacientes con insuficiencia renal avanzada y en diálisis.

Una de sus características distintivas es su alta barrera genética; se ha descrito de forma testimonial la selección de mutantes resistentes (282T) tras el fracaso. Esto le convierte en un fármaco esencial en los tratamientos de rescate.

La **RBV** no es un AAD, ya que no inhibe ninguno de los pasos del ciclo replicativo del virus. Su mecanismo de acción frente al VHC es mal conocido, pero se le atribuye una acción inmunomoduladora. Se usa en dosis de 800 a 1200 mg al día, ajustada a peso y función renal, dos veces al día. Su papel actual en el tratamiento del VHC está limitado como fármaco complementario en ciertas combinaciones de AAD en las que ha demostrado aumentar la eficacia, especialmente en pacientes con G1a, en pacientes con cirrosis descompensada y/o G3, y como parte fundamental de los tratamientos actuales de rescate tras el fracaso de AAD. Su principal efecto secundario es la anemia hemolítica, y hay que usarlo con precaución en pacientes con insuficiencia renal, en los que existe una mayor exposición sistémica, siendo preciso ajuste de la dosis en función de la TFG [24].

Fármacos coformulados

Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir (Viekirax®, Abbvie) con o sin dasabuvir (Exviera®, Abbvie). También son conocidos como los *combos 2D* o *3D* de Abbvie. El primero, combina en una única pastilla un IP del VHC (**paritaprevir**), potenciado con ritonavir, con un inhibidor de la NS5A (**ombitasvir**). La dosis es de dos comprimidos una vez al día. Está indicado en el tratamiento de pacientes con G1 y G4. En pacientes con G1 se combina siempre con dasabuvir, y si es G1a, también con RBV. En pacientes con G4, no se usa dasabuvir, pero si se combina con RBV.



Antes de iniciar el tratamiento se recomienda revisar todas las posibles interacciones. No es preciso el ajuste en caso de insuficiencia renal. No se debe usar en pacientes con enfermedad hepática avanzada (Child–Pugh Clase B y C) [25] ni en pacientes que han fracasado previamente con regímenes con otros IP.

El **dasabuvir** es un inhibidor de la polimerasa del VHC no análogo de los nucleósidos sólo activo frente a G1. Es un fármaco con menor potencia que otros AAD, por lo que se usa siempre en combinación con los dos otros fármacos de Abbvie. Es un medicamento bien tolerado, seguro, y con pocas interacciones medicamentosas. Su farmacocinética obliga a administrarlo cada 12 horas.

A favor de esta asociación de fármacos para el tratamiento del VHC podríamos decir que son pautas seguras y bien toleradas, con un alto porcentaje de éxito (superior al 90%) y en nuestro medio, con menor coste que otras opciones terapéuticas. Además se han mostrado seguras en insuficiencia renal, no precisando ajuste de dosis. Sin embargo tiene como inconvenientes como son un número mayor de pastillas que otras opciones, su administración dos veces al día y el mayor número de interacciones con otros medicamentos.

Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®, MSD). Disponible en un solo comprimido con 100 mg de GZV (IP) y 50 mg de EBV (inhibidor de la NS5A), y es administrado una vez al día. Está aprobado para G1, 4 y 6. Se ha demostrado su eficacia en coinfectados por VIH y en enfermedad renal avanzada estadios IV y V, incluyendo los pacientes en diálisis. Su eficacia está por encima del 90%, como ocurre con otras pautas aprobadas para el tratamiento del VHC. Sin embargo, en G1a los porcentajes de respuesta disminuyen cuando existen basalmente polimorfismos de resistencia a la NS5A en posición 28, 30, 31 o 93 [26]. En estos casos, o cuando no tenemos test de resistencia basal, se recomienda añadir RBV y prolongar a 16 semanas el tratamiento. Si un paciente ha recibido previamente un IP del VHC, se aconseja también añadir RBV.



Sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®, Gilead). Combina en un solo comprimido 400 mg de SOF y 90 mg de LDV (inhibidor de la NS5A). Fue el primer fármaco coformulado que se comercializó para el tratamiento del VHC. Existe una amplia experiencia en el tratamiento de pacientes con G1 y 4, en cualquier estadio de fibrosis, incluyendo cirrosis descompensadas. Su tasa de éxitos en estos genotipos está por encima del 90%. Es menos eficaz para G3, donde existe también menos experiencia, y en el cual debe combinarse siempre con RBV para evitar las recaídas.

En pacientes con G1a que han fracasado con otras pautas, se ha demostrado que la presencia de mutaciones que confieren alta resistencia al LDV disminuye de forma muy significativa la eficacia del tratamiento. Por este motivo, se recomienda, si existen estas mutaciones o no se tiene posibilidad de descartarlas, añadir RBV a la pauta de tratamiento.

Es una combinación con pocas interacciones medicamentosas, aunque deben siempre comprobarse en pacientes que toman otras medicaciones durante el tratamiento [17]. Hay que tener en cuenta que LDV necesita un pH gástrico ácido para su absorción, y que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden disminuir su eficacia. Cuando se administra con tenofovir e IP del VIH se debe monitorizar la función renal [27]. Al igual que ocurre con SOF, apenas existe experiencia cuando la TFG es menor de 30 ml/min/1,73m².

Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®, Gilead) es una nueva combinación de SOF con un inhibidor de la NS5A de segunda generación, que mejora con respecto al LDV la actividad frente a G3 [28] y para el cual constituye actualmente el tratamiento de elección. Es una combinación pangenotípica, aprobada para todos los genotipos. La duración del tratamiento es generalmente de 12 semanas, salvo en cirrosis descompensada en G3, situación en la que se aconseja la adición de RBV, especialmente en presencia de la mutación Y93H del gen NS5A.

Sus principales efectos secundarios son la cefalea, el cansancio, la irritabilidad y las



náuseas. Suelen ser leves, y no suelen precisar retirada del medicamento.

e) Poblaciones poco representadas en ensayos clínicos

Las mujeres, los ancianos y los niños son tradicionalmente poblaciones poco representadas en ensayos clínicos. Otros grupos poco representados en los ensayos clínicos con AAD son los pacientes cirróticos, especialmente descompensados, genotipos no 1, pacientes trasplantados hepáticos y/o renales, y aquellos con insuficiencia renal. La presencia de hepatitis crónica VHB (Ags +), ha sido excluida de forma rutinaria en todos los ensayos de AAD.

i. Cirróticos

El número de pacientes con cirrosis descompensada se espera que aumente en la próxima década. La única opción hasta ahora para estos pacientes era el trasplante hepático (TOH). Sin embargo, excepto en el caso de los IP del VHC, los nuevos AAD han demostrado ser seguros y eficaces en pacientes con cirrosis descompensada, y la respuesta al tratamiento se ha asociado a mejoría de la función hepática. Los beneficios del tratamiento a largo plazo aún no están claros. Las únicas pautas de tratamiento aprobadas en pacientes con cirrosis descompensada son: SOF/DCV, SOF/LDV ó SOF/VEL, durante 12s (con RBV) o 24 semanas (sin RBV).

ii. Genotipo 3

Aproximadamente un tercio de los pacientes con hepatitis crónica C son G3. El tratamiento en estos pacientes sigue constituyendo un reto hoy en día, sobre todo en aquellos que no han respondido al tratamiento previo con INF/RBV y los que presentan cirrosis.



Los estudios iniciales con 24 semanas de SOF y RBV mostraron tasas de RVS12 (definida por viremia negativa 12 semanas después de haber finalizado tratamiento) de sólo el 68% en pacientes con cirrosis, en comparación con el 91% en pacientes no cirróticos. El estudio BOSON, con la combinación de peg-INF/RBV y SOF, mostró tasas de RVS del 90% [29], aunque actualmente el uso de peg-INF ya no está recomendado por sus efectos adversos.

Posteriormente, los estudios ALLY-3 (estudios en Fase III en pacientes con G3) que recibían 12 semanas con SOF/DCV mostraron tasas de RVS12 del 90% en pacientes *naive*, 83% en pretratados, y sólo 63% en pacientes con cirrosis compensada [30-31]. De acuerdo al estudio ALLY3+ se recomendaba asociar RBV en pacientes con cirrosis para aumentar la eficacia del tratamiento de 12 semanas, o prolongar a 24 semanas si existe contraindicación al uso de RBV.

Actualmente SOF/VEL constituye el tratamiento de elección de los pacientes con G3, planteándose el uso de RBV únicamente en pacientes con cirrosis descompensada. Se han ensayado también con éxito combinaciones de tres AAD con GZV, EBV y SOF, con mayores tasas de RVS que en estudios previos [32].

iii. Mujeres

En el tratamiento convencional con INF/RBV, el sexo femenino se asociaba a mejores tasas de RVS en G1, y la menopausia se relacionaba con aumento de la fibrosis hepática y menores tasas de RVS [13].

Apenas hay datos sobre la respuesta de las mujeres tratadas con AAD. En un estudio comparativo de más de once mil veteranos en Estados Unidos, el sexo femenino constituía un factor predictor de buena respuesta [33]. Se ha sugerido que la era de los AAD el género podría no ser tan importante en la RVS [34].



II. JUSTIFICACIÓN



A. La coinfección VIH/VHC constituye un problema sanitario relevante en nuestro medio por varios motivos:

La vía parenteral es la más eficaz para la transmisión del VHC, y durante años ha sido también la principal vía de contagio más frecuente de ambos virus; aunque actualmente ha descendido su uso, sigue constituyendo el principal antecedente en los pacientes VIH con hepatopatía crónica C que requieren tratamiento [35].

1. Morbi-mortalidad.

El pronóstico de la hepatopatía por VHC es peor en pacientes VIH, con mayor y más rápida progresión a cirrosis y sus complicaciones [36].

2. Necesidad de control de la transmisión en grupos de riesgo.

Los adictos activos a drogas por vía parenteral, especialmente en entornos cerrados como las cárceles [37], y los varones HSH [38-39] constituyen en la actualidad los principales reservorios del virus, y la fuente de transmisión. El colectivo HSH, especialmente aquel asociado a ciertas prácticas de riesgo, constituye actualmente una población creciente.

B. La justificación del tratamiento con AAD ha sido ampliamente demostrada en vida real:

1. Es una medida coste-efectiva. Disminuye los ingresos hospitalarios y la necesidad de TOH, además de la mortalidad [40].
2. Las tasas de RVS12 de los regímenes actuales con AAD superan el 90%, con una mínima toxicidad [41].
3. Hay evidencias de que la RVS induce la regresión de la fibrosis [42].



4. Tratar a los pacientes con cirrosis por VHC y trasplantados hepáticos es coste efectivo y aumenta la supervivencia del injerto [43].

C. La justificación del tratamiento con AAD ha sido demostrada en el contexto de los ensayos clínicos con AAD.

Actualmente existen varios tratamientos libres de INF basados en AAD para el tratamiento de la infección por el VHC, cuya respuesta varía en función de las características del paciente y del virus. Todos estos factores tienden a promover unos mejores resultados en las poblaciones de los ensayos clínicos que en las posteriores poblaciones clínicas “en un entorno real”: los ensayos clínicos tienden a ofrecer el resultado de la eficacia de los nuevos fármacos en el mejor escenario posible. Las personas que participan en los ensayos clínicos son elegidas de forma cuidadosa (en general son grupos de pacientes con una elevada motivación) y son monitorizados de forma más exigente. Los datos obtenidos en los ensayos clínicos, -aunque suelen ser buenos indicadores- no tienen la validez del uso de los medicamentos en entornos reales, es decir, en el contexto de la práctica clínica habitual.

1. En los ensayos clínicos que se han realizado se han encontrado tasas de RVS12 superiores al 90%. Es importante validar los resultados en la práctica clínica, para determinar la eficacia y los efectos adversos del tratamiento con AAD que podrían no haber sido detectados previamente en los ensayos clínicos.
2. En los ensayos clínicos se incluyeron menor número de pacientes con determinadas características, y por tanto han sido menos representados. Los datos obtenidos en vida real son importantes para determinar igualmente la eficacia y seguridad del tratamiento con AAD en estos subgrupos.

D. Nuestros resultados pueden optimizar la práctica clínica y mejorar el futuro de nuestros pacientes.



III. HIPÓTESIS



a) Hipótesis conceptuales

- Los AAD en la práctica clínica diaria resultan eficaces en los pacientes con coinfección VIH/VHC en los diferentes escenarios de tratamiento.
- Con la incorporación de nuevos agentes y nuevas combinaciones las tasas de RVS mejoran.

b) Hipótesis operativas

- La tasa de efectividad del tratamiento con AAD en los pacientes coinfectados VIH/VHC en la práctica clínica habitual es superior al 80% independientemente del escenario y la pauta.
- Tras la comercialización de los AAD hay un incremento de las tasas de RVS12 superiores al 80%.



IV. OBJETIVOS



a) Objetivo principal

Evaluar, en una cohorte “en vida real” de pacientes coinfectados VIH/VHC, la eficacia (definida por RVS12) y la seguridad del tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC con el primer régimen basado en al menos un AAD, y definir los factores predictores de RVS en nuestra población.

b) Objetivos secundarios

1. Analizar los datos de eficacia y seguridad del primer régimen con AAD en tres poblaciones de pacientes menos representadas en ensayos clínicos: mujeres, cirróticos, y pacientes con G3, así como de pautas de tratamiento más cortas (8 semanas con SOF/LDV).
2. Realizar un análisis “en tratamiento” del fracaso terapéutico (ausencia de RVS12 en pacientes sin interrupción prematura del primer tratamiento con AAD).
3. Valorar la utilidad de los test de resistencias generadas tras el fracaso de un primer régimen de AAD y su impacto en la respuesta a los regímenes de rescate.



V. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO



Estudio de cohortes observacional, retrospectivo-prospectivo, de práctica clínica habitual, realizado en las Consultas Externas de Enfermedades Infecciosas (Consulta Monográfica VIH).

La Consulta Monográfica de VIH tiene entre 2000 y 2200 pacientes en seguimiento, dentro del cual se incluyen los pacientes con hepatopatía crónica de origen vírico (VHC, VHB y/o VHD).

El período de estudio comprende desde el abril de 2013 (fecha en la que se dispuso del primer AAD por uso compasivo “SOF” hasta enero de 2017).

El periodo de inclusión de pacientes finalizó el 15 de octubre de 2016, y el de seguimiento en enero de 2017, fecha en la que los pacientes incluidos disponían de datos de RVS12.



VI. SUJETOS DE ESTUDIO



Criterios de inclusión

1. Pacientes con coinfección VIH/VHC seguidos en nuestro centro. El diagnóstico de hepatopatía crónica por VHC fue establecido a partir de una serología positiva para VHC (anticuerpos frente a VHC detectados por ELISA) y datos de replicación activa del virus (ARN detectable por PCR cuantitativa, técnica de TaqMan).
2. Pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de un régimen antiviral C basado en AAD. Con el fin de tener datos de RVS12 en todos los pacientes incluidos, se seleccionaron aquellos pacientes que hubieran completado el tratamiento hasta el 15 de octubre de 2016.



VII. PROCEDIMIENTOS Y VARIABLES DEL ESTUDIO



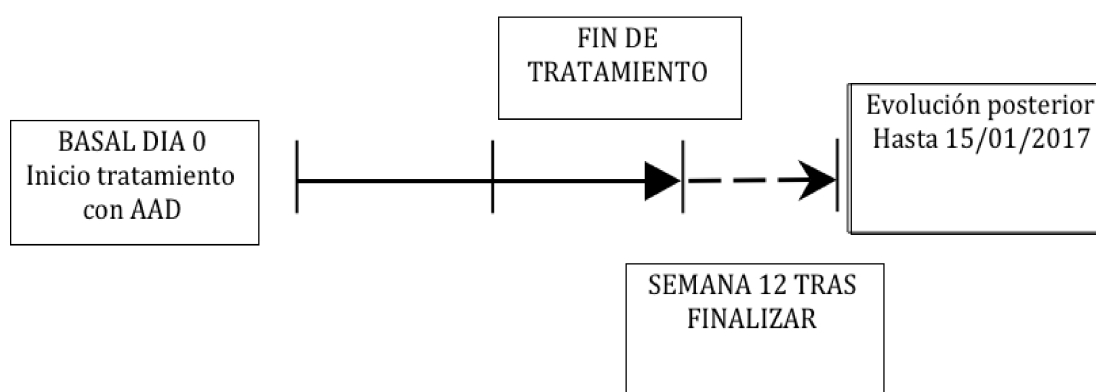


Figura 4. Recogida de datos en el tiempo

Se creó una base de datos específica del tratamiento con AAD que comenzó a completarse en abril de 2013 y que continúa activa en la actualidad. En ella se registran de manera periódica y prospectiva todos los datos de los pacientes VIH tratados con AAD. Recoge los datos demográficos, serológicos, analíticos, evolutivos y pautas de TARGA recibidas de forma simultánea al tratamiento con AAD. También se han recogido el estado inmunoviológico respecto a la infección por VIH y los datos respecto a la hepatopatía, con información de la severidad histológica (diagnóstico clínico, por elastografía de transición ó biopsia previa), la historia de tratamiento previo con regímenes basados en peg-INF/RBV que incluye el uso de IP VHC de primera generación (TPV ó BOC), la IL28B, y la presencia de coinfección por VHB (definida por la positividad del AgsVHB).

Se recogió, así mismo, información relevante durante el periodo de tratamiento con AAD: infecciones, ingresos hospitalarios, eventos hepáticos, mortalidad y las causas de la misma.

Variables recogidas:

a) Variables basales y demográficas

- Edad, en años.



- **Sexo**, variable dicotómica expresada como hombre o mujer.
- **Estadio de la infección crónica por VIH**, utilizando la clasificación de la infección por VIH propuesta por los Center for Disease Control de 1993 (CDC1993 revisado)
- **Tratamiento previo para la hepatitis C**: terapia clásica con peg-INF y RBV, INF lambda y RBV, triple terapia con peg-INF/RBV y un IP de primera generación (TPV ó BOC).

b) Respuesta previa al tratamiento clásico

- **Respuesta parcial**: disminución de al menos 1 log₁₀ en la viremia durante tratamiento, con ausencia de negativización posterior.
- **Breakthrough**: reaparición de viremia C durante tratamiento en pacientes que hubieran alcanzado viremia negativa.
- **Recaída**: reaparición de la viremia antes de la semana 24 después de haber finalizado tratamiento con viremia negativa.
- **Suspensión precoz**: discontinuación del tratamiento por toxicidad en pacientes con viremia negativa o por otros motivos diferentes a toxicidad de tratamiento, e independientemente que hubieran negativizado la viremia,

c) Variables de laboratorio

- **Analítica básica**: La analítica básica incluida en la base de datos fue la siguiente: leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hemoglobina, plaquetas (cifra absoluta y categorizada por encima ó no de 60.000 o 100.000 céls/ml respectivamente), INR y actividad de protrombina, creatinina y filtrado glomerular estimado (CKD-EPI o MDRD), considerando como punto de corte para insuficiencia renal por debajo de 60 ml/min, albúmina (valor absoluto en g/dl y categorizada por encima ó por debajo de 2,8 g/dl), bilirrubina (valor absoluto en mg/dl y categorizada por encima o por debajo



de 2,0 mg/dl), ALT, AST, GGT, FA (todas ellas en U/l). Los puntos de corte para categorizar las plaquetas, la albúmina y la bilirrubina se escogieron de acuerdo a estudios realizados en cirróticos descompensados [40]. Se midieron con los métodos automatizados habituales y se determinaron con la siguiente periodicidad: semana 4 tras inicio de tratamiento, semana 8 (en pautas de 8 semanas), semana 12 (en pautas de 12 semanas) o trimestralmente (en pautas de 24 semanas). Posteriormente se realizó analítica tras finalizar el tratamiento, en semana 4 y en semana 12 (RVS12).

- **Número y porcentaje de linfocitos CD4:** se realizaron mediante citometría de flujo y con una periodicidad cuatrimestral o semestral.
- **Carga viral de VIH:** se realizó mediante la técnica branched DNA cuyo nivel de detección es de 37 copias/ml (Chiron Diagnostics, Emeryville, CA) con la periodicidad indicada en el seguimiento habitual (cuatrimestral o semestral, salvo existencia de excepciones).
- **PCR cuantitativa de VHC:** PCR TAQMAN (Roche Diagnostic Roche Diagnostic Systems, Nutley, New Jersey, USA) con un límite de detección de la prueba de <15UI/ml de RNA de VHC o indetectable. La detección y cuantificación del RNA del VHC se realizó de forma basal en todos los pacientes y en los pacientes en tratamiento, en las semanas 4, 12 y/o 24. Al finalizar tratamiento se repitió en semana 4 y en semana 12 (RVS12).
- **Genotipo del VHC:** prueba de hibridación reversa en tira (Inno-Lipa HCV, Innogenetics, Ghent, Belgium). Se categorizó en G1 (1a, 1b, 1 no subtipable), G2, G3 y G4, pudiéndose documentar en algunos casos infecciones mixtas. En caso de fracaso virológico se repitió el genotipo para excluir reinfección.
- **Interleucina B28:** consiste en la determinación de haplotipos del polimorfismo genético SNP rs12979860 que codifica para la Interleucina B 28 (IL B28), y se determina mediante el test AccuType® IL28B (Quest Diagnostics Incorporated).



Según el tipo de ILB28 se clasificaron en: CC, CT ó TT. No está disponible de forma sistemática en todos los pacientes, al incorporarse durante el seguimiento datos en la literatura y/o comunicaciones a congresos que excluían su efecto sobre la RVS12.

d) Pruebas no invasivas hepáticas

- Ecografía abdominal

A todos los pacientes diagnosticados de hepatopatía crónica por VHC se les realizó una ecografía abdominal de forma basal o en el momento en el que se planteó su tratamiento. Esta prueba de imagen tiene como objetivo estudiar el tamaño del hígado, las características de su parénquima, la existencia o no de una lesión hepática ocupante de espacio sugestiva de hepatocarcinoma. Al mismo tiempo valora el eje esplenoportal, para determinar la existencia o no de signos de hipertensión portal: vena cava inferior (permeabilidad), venas suprahepáticas, vena porta (permeabilidad y diámetro), esplenomegalia.

A los pacientes diagnosticados de cirrosis hepática se les realizó una ecografía abdominal cada seis meses, con el objetivo de detectar precozmente lesiones ocupantes de espacio sugestivas de hepatocarcinoma.

- Fibroscan

Se realizó a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento. Se trata de una prueba sencilla y rápida de realizar (en unos 5 o 10 minutos) y segura, que no se asocia a acontecimientos adversos, tiene un alto grado de reproducibilidad (grado de acuerdo inter-intra observador), evita biopsias, y permite estudiar a un mayor volumen de pacientes. Para que la prueba sea válida, es necesaria una metodología que implica una adecuada posición del paciente, de la sonda y del operador. Se usaron los puntos de corte comentados de acuerdo a los criterios de



Castera [44].

Interpretación de resultados: Parámetros valorados en un Fibroscan®

- Dureza (Stiffness): mediana de todas las mediciones válidas desde el inicio del examen.
- IQR: Intervalo intercuartil de todas las mediciones válidas desde el inicio del examen
- Índice de éxito (Success Rate): Número de mediciones válidas sobre el total de mediciones.
- Valor corriente (CS): Valor corriente de dureza (correspondiente al elastograma que aparece en pantalla).

e) Descripción del tratamiento

La decisión sobre la elección del tratamiento, la duración, el uso o no de RBV se debió al criterio de su médico según las características clínicas del paciente, la disponibilidad de la pauta en el momento de iniciar el AAD, las Guías/recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas, y las tablas de eficiencia del tratamiento con AAD de la Comunidad de Madrid, emitidas de forma periódica, y basadas en criterios no solo de efectividad, sino también de coste económico en cada periodo determinado.

Tratamiento con AAD

- Fecha de inicio y finalización.
- Duración en semanas.
- Finalización del tratamiento. Variable categorizada en los siguientes grupos:



pacientes que completan el tratamiento y suspensiones prematuras (por abandono, muerte u otras causas).

- **Pautas de tratamiento.** Las pautas de AAD usadas fueron codificadas de acuerdo a su incorporación cronológica en el arsenal terapéutico del centro: SOF/RBV (Sovaldi®+Copegus®), SOF/DCV (Sovaldi®+Daklinza®), SMV/DCV (Olysio®+Daklinza®), SOF/SMV (Sovaldi®+Olysio®), SOF/LDV (Harvoni®); OBV/PTV/rvt (Viekirax®), junto con DSV (Exviera®), en G1, sin DSV, en G4. Se incluye si fue preciso el uso de RBV desde el inicio o fue añadida durante el tratamiento (dosis total diaria en mg/kg/día).
- **Tratamiento en poblaciones especiales.** Cirróticos descompensados, trasplante de órgano sólido (renal ó hepático), pacientes con insuficiencia renal (TFG inferior a 60ml/min).
- **Retratamientos.** Pautas de rescate en pacientes con fracaso al primer régimen de AAD.

Tratamiento antirretroviral

- **Tratamiento antirretroviral.** Combinación de fármacos que reciben los pacientes en el momento de iniciar tratamiento frente al VHC.
- **Cambios de tratamiento antirretroviral.** Si es necesario el ajuste al iniciar el tratamiento con AAD.

f) Variables clínicas y de resultado

- **Respuesta virológica sostenida (RVS12).** Niveles de ARN-VHC indetectables en plasma 12 semanas tras haber completado el tratamiento antiviral.
- **Categorización de la cirrosis mediante elastografía, biopsia hepática previa, ecografía y diagnóstico clínico.**
 - Elastografía. En el caso del FibroScan® se consideraron los criterios de Castera [44]



(F0-F1 hasta 7,1 Kpa; F2 entre 7,2 y 9,5 Kpa; F3 entre 9,6 y 12, 4 Kpa, y F4 $\geq 12,5$). En los pacientes con cirrosis se categorizó además según valores de FBS mayores o inferiores a 40 Kpa.

- Escalas de Child-Pugh y el cálculo del MELD. En pacientes cirróticos se calculó el MELD al inicio de tratamiento y durante el seguimiento.
- **Suspensiones precoces.** Causa de la discontinuación (toxicidad, intolerancia, descompensación, HCC, muerte, abandono) y fecha de la misma. En todos los casos se evaluó la presencia de RVS4 y/o RVS12.
- **Pérdida de seguimiento.** Se consideró pérdida de seguimiento en los pacientes que, habiendo completado el ciclo terapéutico, no hubieran acudido para realización de control en los seis meses posteriores a la finalización el régimen.
- **Exitus.** Causa y fecha del fallecimiento (relacionado o no con la infección por VIH o la hepatopatía crónica por VHC).
- **Fracaso virológico.** ARN-VHC detectable a las 12 o 24 semanas tras finalizar tratamiento, y en los pacientes fallecidos durante el tratamiento o antes de poder obtener datos de RVS12. Se descartó reinfección mediante nuevo genotipado.
- **Seguridad.** Frecuencia de acontecimientos adversos con ajuste y/o interrupción del tratamiento, muerte por cualquier causa y desarrollo de complicaciones de enfermedad hepática.



VIII. MÉTODOS ESTADÍSTICOS



1. Las variables categóricas se describen mediante frecuencia absoluta y relativa, y las variables cuantitativas con la media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico.
2. La aleatorización, con emparejamiento de las características basales, no es posible, ya que la efectividad y seguridad de las pautas de tratamiento no pueden ser comparadas directamente y, por tanto, se presentan de forma separada.
3. Se estima la proporción y el intervalo de confianza de la RVS12 tras finalizar el tratamiento.
4. Las variables categóricas se compraran mediante chi cuadrado de Pearson y los test de U-Mann-Whitney y Kruskal Wallis, y las variables cuantitativas por T de student y ANOVA si la normalidad puede ser asumida.
5. Para el análisis de asociación de las diferentes variables predictoras y las variables desenlace a lo largo del tiempo, se realizó un análisis de Regresión de Cox univariable y multivariable con aquellas variables basales con valor de $p \leq 0,1$.
6. Se considera como estadísticamente significativo todo resultado con un valor de $p < 0,05$.
7. Para el análisis se usaron los paquetes estadísticos SPSS 15 y STATA



IX. RESULTADOS



a) Análisis global de resultados.*i. Características basales de los pacientes*

De un total de 427 pacientes incluidos, el 79,4% eran hombres con edad promedio de 51 años y mediana de CD4 de 528 células/mm³. El 99% de los pacientes recibían TARGA y presentaban carga viral de VIH <1,57 log al inicio del tratamiento en 96,2%.

La distribución por frecuencias de genotipos fue: G1a (44,2%), G4 (21,5%), G1b (18%), G3 (14,3%) y G2 (2%).

El 42,4 % de los pacientes tenían cirrosis hepática y el 40,5% eran pretratados. Entre los pacientes pretratados se incluían pacientes tratados con IPs de primera generación: 24 pacientes tratados con TPV y 3 tratados con BOC.

El 20,6% recibieron RBV junto a los AAD y un 68% se trataron durante 12 semanas.

En cuanto a la duración, los pacientes con factores predictores de mala respuesta recibieron ciclos superiores a 12s, incluyendo los cirróticos con contraindicación al uso de RBV (*Tabla I*).



Tabla 1. Características basales de la población

Características basales	Población general N=427
Sexo V/M*(%varones)	339/88 (79,4)
Edad**	51 (47,8-54)
Stiffness** (Kp)	10,3 (7,6-18,8)
Fibrosis >12,4 (F4) (n,%)	181 (42,4)
MELD**	9 (7-11)
ALT** (U/l)	52 (33-85)
AST** (U/l)	47 (32-72)
GGT** (U/l)	89 (52-154)
FA** (U/l)	90 (71-114)
Bilirrubina** (mg/dl)	0,74 (0,5-1,16)
Creatinina** (mg/dl)	0,75 (0,8-1)
Albúmina** (g/dl)	3,8 (3,5-4,1)
Plaquetas** (cél/ml)	163.000 (113.000-215.000)
Genotipo VHC (n,%)	
1a/1b	189 (44,2)/76 (18)
2	8 (2)
3	61 (14,3)
4	92 (21,5)
PCR VHC>6MU (n,%)	84 (19,7)
CD4 absolutos**	528 (341-735)
SIDA (n, %)	164 (38,4)
Tratamiento previo (n,%)	173 (40,5)
IP 1º generación (n,%)	27 (6,3)
Uso de RBV (n,%)	88 (20,6)
Duración (n,%)	
12s	290 (67,9)
24s	93 (21,8)
48s	1 (0,2)
8s	36 (8,4)

*Varón/Mujer **Expresado como Mediana y Rango Intercuartil

ii. Pautas de tratamiento

Se evaluaron un total de 455 pautas de tratamiento en 427 pacientes diferentes (Tabla 2). En 53 pacientes (11,6%) los AAD fueron conseguidos mediante uso compasivo gratuito, previos a su comercialización en España en Abril de 2015.



Tabla 2. Tratamientos usados.

Total pautas (n, %)		Compasivos (n, %)
1º pauta	427 (93,8)	46, (10,8)
2º pauta (rescate)	27 (5,9)	7 (25,9)
3º pauta (rescate)	1 (0,2)	0
Global	455	53 (11,6)
Pauta	N	Porcentaje (%)
SOF/LDV	270	59,3
DCV/SOF	95	20,9
3DAA	30	6,6
SMV/SOF	27	5,9
2DAA	12	2,6
SOF/RBV	11	2,4
SMV/DCV	10	2,2
Total	455	100

La combinación de AAD utilizada con mayor frecuencia fue SOF/LDV (Harvoni®), prescrita al 59,3% de los pacientes, seguida por la combinación SOF/DCV (Sovaldi®/Daklinza®) en el 20,9%, y por la combinación de paritaprevir/ombitasvir/ritonavir (Viekirax®), con o sin dasabuvir (Exviera®), utilizada por el 10,6% de los participantes. Las pautas menos utilizadas fueron aquellas basadas en SMV (Olysio®) 8,2% o SOF/RBV 2,4% (*Figura 5*).

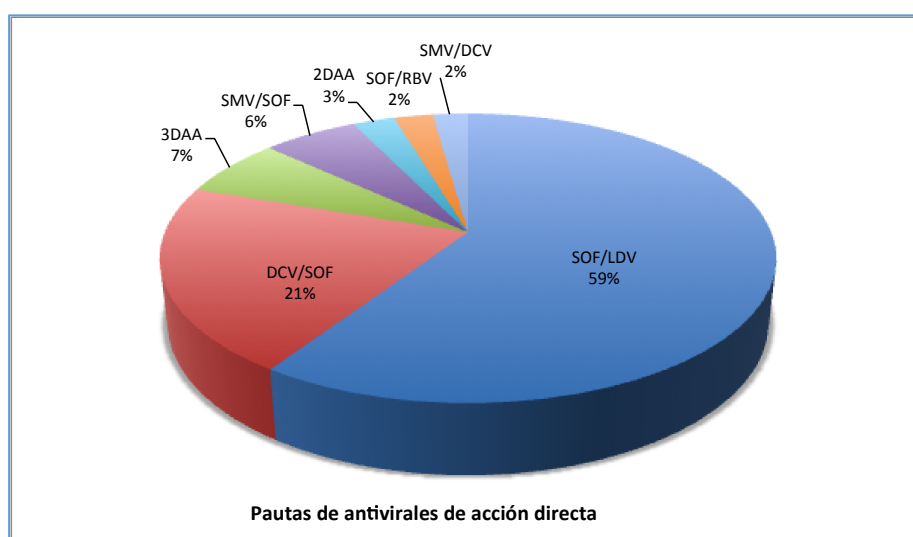


Figura 5 Porcentaje de pacientes con cada pauta



iii. Tendencia prescripción

En nuestra cohorte la prescripción de los fármacos se puede dividir en tres periodos:

El primero entre los años 2013-2014 (pre-comercialización), el segundo tras la comercialización, y el tercero a partir del año 2016 cuando se empezaron a tratar los pacientes con menor grado de fibrosis (*Figura 6*).

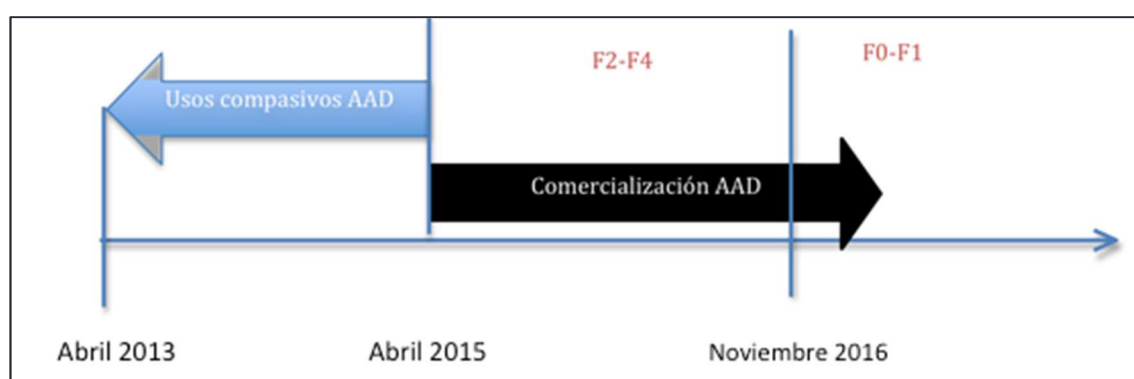


Figura 6 Esquema global de uso de AAD

En el año 2013 se iniciaron por primera vez dos tratamientos con SOF/RBV, y un tratamiento con SOF/ DCV. En 2014, 16 pacientes recibieron SOF/DCV, 10 SMV/DCV y 7 SOF/SMV. En este primer periodo, algunas de las pautas usadas como SOF/RBV y aquellas con SMV, que tienen documentada menor eficacia, se utilizaron en pacientes que por su situación de enfermedad hepática avanzada necesitaban tratamiento de forma prioritaria. Ninguna de ellas está actualmente recomendada.

SOF y SMV se empezaron a usar en enero de 2015 (de forma no compasiva) en pauta de 12 semanas en aquellos cirróticos con peor situación. A partir de abril del año 2015, se incorporaron de forma más liberal las pautas con tasas de RVS superiores al 90% en ensayos clínicos, por lo que fue en este período cuando se iniciaron la mayoría de los tratamientos (76,5%). Una vez tratada la población con mayor riesgo de muerte y descompensación hepática (pacientes con cirrosis avanzada), se ha observado un descenso en el número de



inicios de tratamiento (año 2016), siendo ya en el año 2017 (fuera del período de estudio) cuando se ha incorporado el tratamiento con AAD en pacientes con levedad histológica (F0-F1). La prescripción se describe en la *Tabla 3* y en la *Figura 7*.

Tabla 3. Prescripción por semestres

	SOF/LDV	DCV/SOF	3DAA	SMV/SOF	2DAA	SOF/RBV	SMV/DCV	Total periodo	% periodo
1º S 2013						1		1	
2º S 2013		1				1		2	
1º S 2014		8				1	2	11	8,1
2º S 2014		8		7			8	23	
1º S 2015	119	51	19	16	4	2		211	
2º S 2015	97	21	8	2	5	4		137	76,5
1º S 2016	49	6	3	2	3	2		65	
2º S 2016	5							5	15,4
Total	270	95	30	27	12	11	10	455	

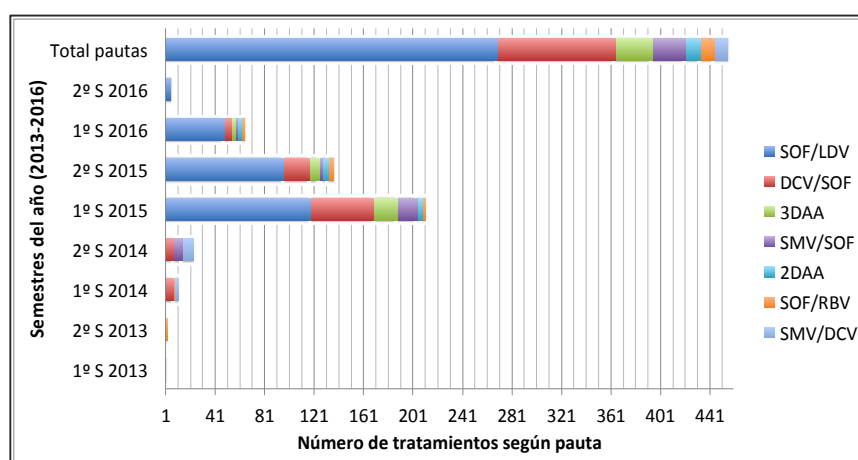


Figura 7 Prescripción por semestres

iv. Distribución de pautas según genotipo

En el grupo de pacientes con primer ciclo de tratamiento con AAD (n=427), SOF/LDV representó el 60% de las pautas usadas en G1, seguido de SOF/DCV (21,3%) en G3, y OBV/PTV/rtv+DSV (6,6%) en G1 (*Tabla 4* y *Figura 8*)



Tabla 4. Prescripción de pautas según genotipo

Pauta (N)	G1b	G1a	G4	G3A	G2	%	Total
SOF/LDV	37	140	63	14		60	256
DCV/SOF	10	25	9	45	2	21,3	91
3DAA	17	11				6,6	28
SMV/SOF	7	8	6			5,2	22
2DAA			10			2,3	10
SOF/RBV	1	1		2	6	2,3	10
SMV/DCV	4	2	4			2,3	10
Total	76	187	92	61	8		427

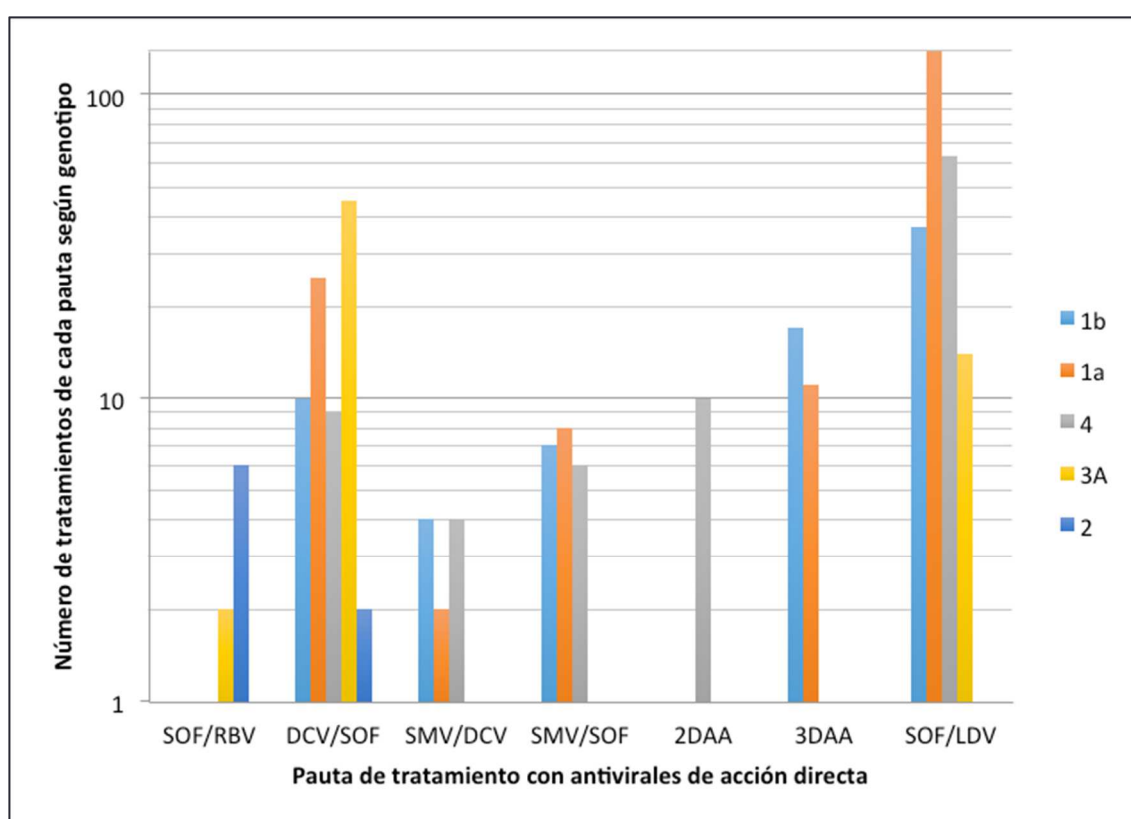


Figura 8 Distribución de pautas según genotipo

v. Efectividad del tratamiento

En un análisis por intención de tratar (ITT), la tasa global de RVS12 fue del 90,2% (92% si se analiza “en tratamiento” OTT, sin suspensiones prematuras). El genotipo con mayor tasa de éxito virológico fue el G1 (RVS 94 %), seguido del G3 (RVS 92,9%), el G2 (RVS 87,5



%) y el G4 (RVS 87,6%) (Tablas 5.1, 5.2, 5.3 y Figura 9).

Tabla 5.1 Tasas de RVS en genotipo 1 en el 1º ciclo de tratamiento

Genotipo 1		
Pauta	ITT % (rvs/a)*	OTT % (rfa/a) [IC95%]
SOF/RBV	100 (2/2) [15-100]	100 (2/2) [15-100]
DCV/SOF	77 (27/35) [72-92]	84 (27/32) [67-95]
SMV/DCV	66 (4/6) [22-96]	66 (4/6) [22-96]
SMV/SOF	81 (13/16) [54-96]	81 (13/16) [54-96]
3DAA	92 (26/28) [76-99]	92 (26/28) [76-99]
SOF/LDV	96 (172/179) [93-98]	98 (171/175) [94-99]
Total	91,7 (244/266) [88-95]	94 (243/259) [90-96]

*Número de pacientes con respuesta viral sostenida (rvs)/número total de incluidos en el análisis (a).

Tabla 5.2 Tasas de RVS en genotipos 2 y 3 en el 1º ciclo de tratamiento

Pauta	Genotipo 2		Genotipo 3	
	ITT % (rvs/a)*	OTT % (rfa/a) [IC95%]	ITT % (rvs/a)*	OTT % (rfa/a) [IC95%]
SOF/RBV	83,3 (5/6)	83,3 (5/6) [0,36-0,9]	100 (2/2)	100 (2/2) [15-100]
SOF/DCV	100 (2/2)	100 (2/2) [0,15-1]	91,1 (41/45)	93 (40/43) [81-98]
SOF/LDV			78,6 (11/14)	92 (11/12) [61-99]
Total	87,5 (7/8)	87,5 (7/8) [0,47-0,99]	88,5 (54/61)	92,9 (52/56) [83-98]

Tabla 5.3 Tasas de RVS en genotipo 4 en el 1º ciclo de tratamiento

Genotipo 4		
Pauta	ITT % (rvs/a)*	OTT % (rvs/a)
DCV/SOF	77,8 (7/9)	75 (6/8)
SMV/DCV	25,0 (1/4)	25 (1/4)
SMV/SOF	33,3 (2/6)	33,3 (2/6)
2DAA	100 (10/10)	100 (10/10)
SOF/LDV	93,7 (59/63)	95 (59/62)
Total	86,8 (79/91)	87,6 (78/89)

*Número de pacientes con respuesta viral sostenida (RVS)/número total de incluidos en el análisis (a).



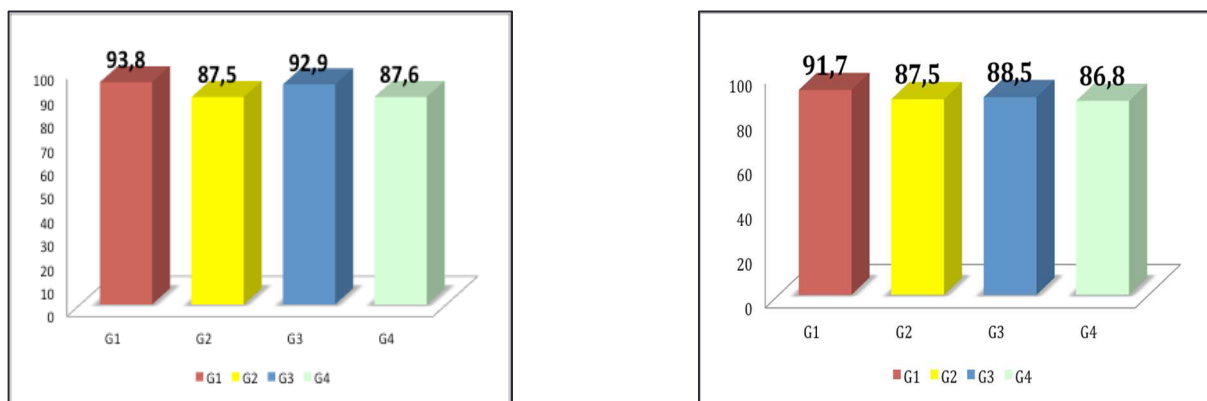


Figura 9 RVS por genotipo por OTT y ITT

Cuando analizamos la RVS por genotipo y pauta en análisis por intención de tratar (ITT) (Figuras 10a y 10b), las peores respuestas se observaron en G4 con SMV/DCV (25%) ó SOF/SMV (33,3%) (Tabla 5.3).

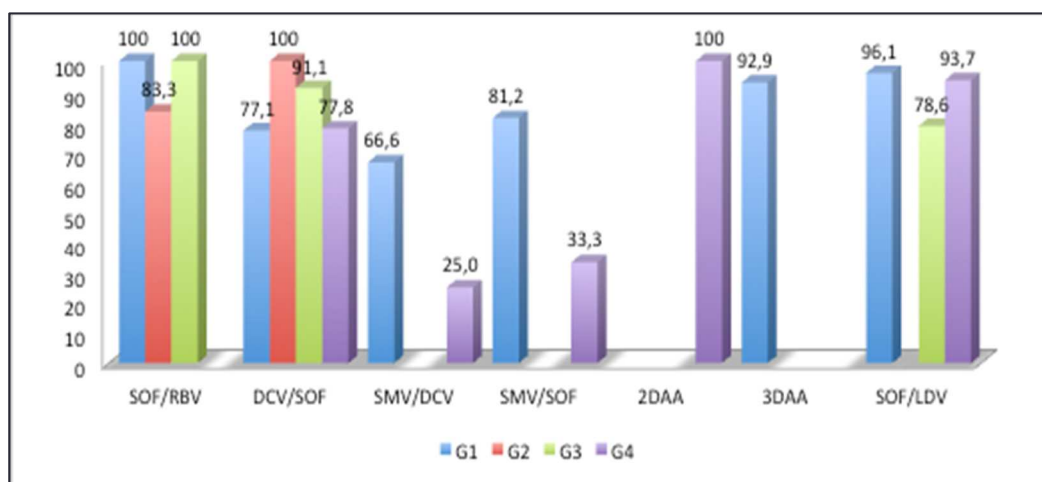


Figura 10a RVS según pauta por ITT



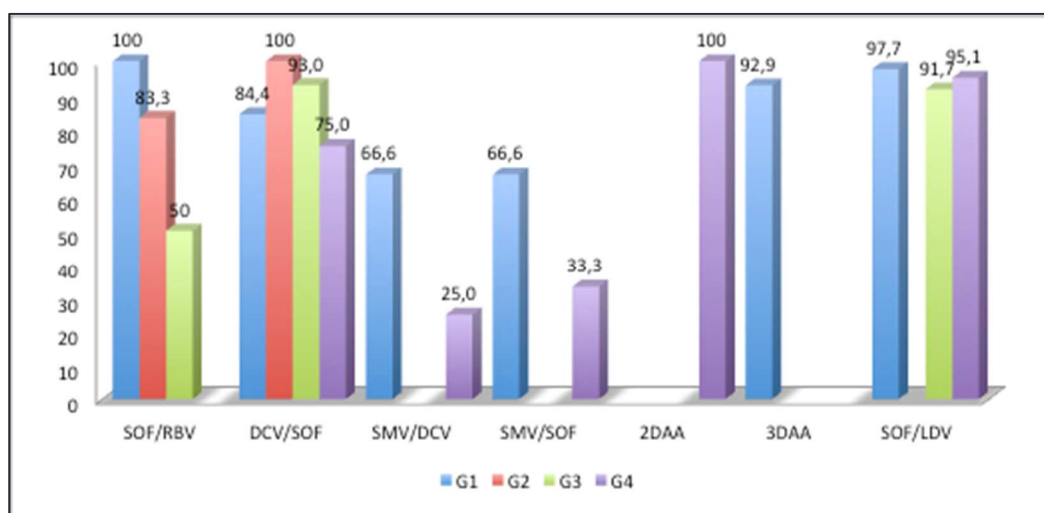


Figura 10b RVS según pauta por OTT

Comparadas con el resto de pautas, las tasas de RVS en regímenes con SMV fueron significativamente inferiores en G1a ($p=0,018$) y en G4 ($p=0,0001$).

Las tasas de RVS12 fueron del 95,4% entre personas sin cirrosis hepática, del 90,7% en aquellas con cirrosis hepática y del 75% en aquellas con cirrosis hepática descompensada.

La peor respuesta en las pautas con SMV no se vio influida por el tipo de análisis (ITT vs. OTT), resaltando la peor potencia virológica de estos regímenes.

Entre los pacientes G3 que completaron tratamiento, se utilizó RBV en 5/11 pacientes con SOF/LDV y en 20/40 pacientes que recibieron SOF/DCV (Tabla 6). De los 6 tratados con SOF/LDV sin RBV, 5 (83%) alcanzaron RVS12. Un paciente cirrótico compensado tratado 24s con SOF/LDV estaba mal genotipado como G1, siendo G3; tras fracaso virológico recibió 12s de SOF/DCV+RBV con RVS4, falleciendo posteriormente antes de poder documentarse RVS12. No hubo diferencias significativas en la RVS entre el uso o no de RBV en pacientes con genotipo 3, independientemente de la existencia o no de cirrosis ($p=0,5$).



Tabla 6. Genotipo 3. Uso de RBV y RVS

PAUTA	RVS n/N (% OTT)*			
	Con RBV	Sin RBV	Global	
SOF/DCV	18/19 (94,7)	22/24 (91,6)	40/43 (93)	P=0,5 [0,03-6]
SOF/LDV	6/6 (100)	5/6 (83)	11/12 (91)	

i. *Suspensiones prematuras de causa no virológica*

La tasa global de interrupción prematura de causa no virológica fue baja (3,2%, n=14, *Tabla7*); en siete casos (50%) no fue debida a evento hepático, en cinco hubo muerte por evento hepático y en 2 muerte por otras causas.

Los pacientes con cirrosis discontinuaron con más frecuencia el tratamiento (8/14, 57%).

La tasa de RVS en el grupo de pacientes con interrupción prematura fue del 35,7% (n=5).

Cinco pacientes no incluidos en los 14 suspendieron por fracaso virológico debido a *breakthrough*. Los cinco fueron tratados con SMV/DCV, que es la única pauta en la que se observó fracaso por recaída durante el tratamiento.



Tabla 7. Causas de interrupción prematura según pauta, 1º ciclo

Pauta	SOF/RBV N=10	SOF/DCV N=91	SMV/DCV N=10	SOF/SMV N=22	2DAA N=10	3DAA N=28	SOF/LDV N=256	Total N=427
N (%)	1 (10%)	6 (6,6%)	0	0	0	0	7 (2,7%)	14
Decisión del paciente	----	1*	-----	-----	-----	-----	(n=4)	5
Evento Hepático	----	80% (n=4) Exitus en 3	-----	-----	-----	-----	(n=2) Exitus en 2	6
Otras	TXH	20% (n=1)	-----	-----	-----	-----	Embarazo* (n=1)	3

*Probable intolerancia a DCV, TOH, trasplante hepático.

Las pautas de tratamiento de los pacientes que suspendieron de forma prematura se representan en la *Figura 11*.



Figura 11 Suspensiones precoces por pauta

a) Eventos

En total hubo un 15% (n=64) de eventos adversos importantes (eventos que llevaron a un ingreso hospitalario o muerte), y se describen en la *Tabla 8*. El efecto adverso más frecuente fueron las



infecciones en 32 pacientes (7,5%), seguido de los problemas hepáticos en 23 (5,4%).

Por otro lado, en 36 (8,4%) pacientes hubo un descenso de hemoglobina $\geq 2\text{g/dl}$ entre su basal y la cifra más baja durante el tratamiento (26/36 usaban RBV).

En 9 pacientes (2,1%) el evento llevo a la suspensión del tratamiento con AAD.

Seguridad renal

La tasa de filtrado glomerular (TFG) basal y final de tratamiento estuvo disponible en 425 pacientes, incluyendo 22 (5,2%) con insuficiencia renal crónica (definida como $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). En pacientes con función renal normal, la variación media del TFG (DE) entre el inicio y el final del tratamiento fue de $5,1 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Tabla 8. Ingresos hospitalarios o muertes durante el tratamiento o el seguimiento.

Pacientes n, %	N=427
Número de pacientes con al menos 1 evento/total n=427	
Ingresos totales	54 (12,6)
• *Infecciones	32 (7,5)
• Enfermedad cardiovascular	4 (0,09)
• Alteraciones psiquiátricas	4 (0,09)
• Enolismo	3 (0,07)
• Renal	2 (0,05)
• Cerebrovascular	2 (0,05)
• **Neoplasia (no relacionada con hígado)	4 (0,09)
• Hepático	23 (5,4)
- hemorragia digestiva alta	8 (2)
- hepatocarcinoma	5 (1,2)
- ascitis	5 (1,2)
- encefalopatía hepática	3 (0,7)
***Muertes	10 (2,3)
Total efectos adversos importantes	64 (15%)

* Respiratoria 12, intrabdominal 6, vías urinarias 5, piel y partes blandas 4, Herpes Zoster 2, otras 3

** Pulmón 2, esófago 1, ORL 1

***De causa hepática: 3 hepatocarcinoma (CHC), 2 descompensación hidrópica, 1 hemorragia digestiva alta



b) Influencia de las características basales en la respuesta

i. Análisis univariable

En el análisis univariable (*Tabla 9*), ser varón, presentar cirrosis o cirrosis descompensada, una albuminemia inferior a 2,8 g/dL, plaquetas <60.000, y un ARN-VHC >6 MUI/ml fueron factores asociados con no alcanzar RVS.

Tabla 9. Análisis univariable de los factores asociados con la falta de RVS (ITT)

Factor n (%)	No RVS N=41	RVS N= 384	RR IC 95%	p
Sexo, varón	39 (95)	299 (77,9)	5,56 (2,5-1,43)	0,007
Genotipo 1 (vs resto)*	22 (53,7)	244 (63,5)	1,43 (2,5-0,83)	0,23
Cirrosis	27 (65,9)	154 (40,1)	3,3 (5,0-1,43)	0,002
C. descompensada	11 (26,8)	29 (7,6)	4,54 (10,0-2,0)	0,001
PCR VHC>6MUI/ml	3 (7,3)	82 (21,4)	3,33 (10,0-1,11)	0,04
Naive	22 (53,6)	158 (41,1)	0,62 (1,11-0,32)	0,13
Uso Ribavirina	13 (31,7)	84 (21,9)	1,67 (3,33-0,83)	0,17
Uso compasivo	11 (26,8)	35 (9,1)	3,33 (10,0-1,67)	0,002
Pautas SIN SOF	7 (17)	41 (10,7)	0,59 (1,43-2,43)	0,2
Duración≤12 s**	22 (53,7)	302 (78,6)	0,32 (0,62-0,16)	0,001*
Pautas con SOF/LDV	12 (29,3)	242 (64,5)	0,24 (0,5-0,12)	0,0001
Bilirrubina ≥ 2	9 (22)	41 (10,7)	2,33 (1,0-5,26)	0,04
Albúmina≤2,8	5 (12,2)	15 (3,9)	3,45 (1,1-10)	0,03
Plaquetas<60.000	6 (14,5)	22 (5,7)	2,78 (1,0-7,69)	0,04
Fibroscan>40 Kpa	7 (17,1)	28 (7,3)	0,38 (0,9-0,16)	0,06

* Dentro del grupo de pacientes con G1 (N=266), si analizamos el uso de IP de primera generación (BOC ó TPV), representó el 41% (9/22) en el grupo de FV, frente al 7% (18/244) en el grupo de RVS HR IC 95%: 0,1 (0,04-0,3), p=0,0001.

**Todas las pautas de menos de 12 semanas con SOF/LDV



La mediana de fibrosis por Fibroscan® fue de $25,7 \pm 25,3$ entre los que no respondieron, frente a $15,7 \pm 14,5$ kPa entre los que sí ($p=0,0001$, 9,9; IC 95% 4,4-15,4). La mayor parte de los fracasos se produjeron en pacientes con una mayor fibrosis hepática.

Las diferencias entre la mediana de fibrosis basal evaluada mediante Fibroscan de los pacientes que alcanzaron RVS y de los que no la alcanzaron se muestran en la gráfica de cajas (*Figura 12*).

$P=0,0001$ Diferencia de medias (Kpa) 9,9 (IC 95%: 4,4-15,4)

RVS	N	Media	Desviación típica
NO	33	25,7	23,5
SI	354	15,7	14,5

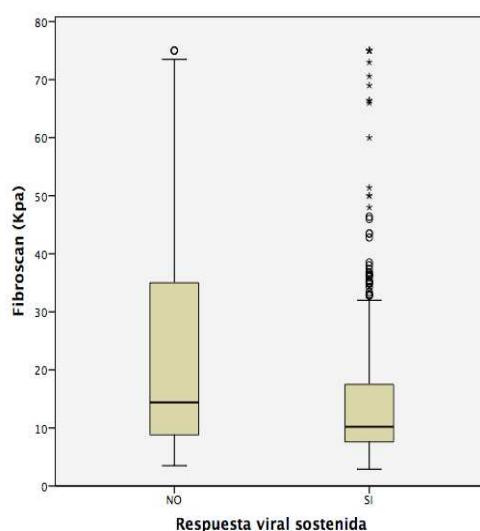


Figura 12 Grado de fibrosis en el grupo de respuesta y de no respuesta

En un análisis de sensibilidad en el que sólo se incluyó la población OTT, los resultados fueron similares (*Tabla 10*).



Tabla 10. Análisis univariable de los factores asociados con la falta de RVS-(OTT)

Factor n (%)	No RVS N=32	RVS N= 380	RR IC 95%	P
Sexo, varón *	30 (93,8)	297 (78,2)	0,24 (0,6-1)	0,04
Genotipo 1 (vs resto)*	16 (50)	243 (63,9)	0,5 (0,3-1,2)	0,13
Cirrosis	22 (68,8)	151 (39,7)	0,3 (0,1-0,7)	0,002
Cirrosis descompensada	9 (28)	27 (7,1)	0,2 (0,1-0,5)	0,001
PCR VHC>6MUI/ml	2 (6,3)	81 (21,3)	0,3 (0,6-1)	0,04
Naive	14 (43,8)	225 (59,2)	1,9 (0,9-3,9)	0,1
Uso Ribavirina	11 (34,4)	82 (21,6)	0,5 (0,2-1,1)	0,12
Uso compasivo	10 (31,3)	34 (8,9)	0,2 (0,9-0,5)	0,001
Pautas SIN SOF	7 (21,9)	41 (10,8)	2,3 (0,9-5,7)	0,8
Duración≤12 semanas	17 (53,1)	301 (79,2)	3,4 (1,6-7)	0,002
Pautas con SOF/LDV*	7 (21,9)	241 (63,4)	6,1 (2,6-15)	0,0001
Bilirrubina ≥ 2	6 (18,8)	40 (10,6)	1,9 (0,8-5)	0,15
Albúmina≤2,8	5 (16)	14 (3,7)	5 (1,6-14)	0,01
Plaquetas<60.000	4 (12,5)	22 (5,8)	2,4 (0,7-7,5)	0,13
Fibroscan>40 Kpa	7 (21,9)	28 (7,4)	3,5 (1,4-9)	0,01

ii. Análisis multivariable

Para determinar qué factores eran predictores de respuesta de forma independiente, se diseñó un modelo predictivo en el que se incluyeron las variables que se consideraron clínica o estadísticamente significativas, y en las que no se hubiera objetivado colinealidad: cirrosis, sexo, el valor del fibroscan, haber presentado descompensación previa, la PCR VHC<6MUI/ml y la utilización de SMV en la pauta de AAD (Tabla 11).



Tabla 11. Análisis ajustado por regresión logística entre los que se curaron y no.

Factor	Frecuencia, No. (%) No RVS N=41	Frecuencia, No. (%) RVS N=386	<i>p</i>	OR IC (95%)
Sexo, varón %	39 (95)	299 (77,9)	0,006	8,3 (1,8-37,8)
Cirrosis descompensada n (%)	11 (26,8)	29 (7,6)	0,003	3,9 (1,6-9,6)
Simeprevir n (%)	12 (29,3)	20 (5,2)	0,0001	7,3 (3-18)

En un análisis multivariable que incluía G1, cirrosis, grado de fibrosis, haber recibido tratamiento previo o uso compasivo, uso de RBV, pautas con SOF y la duración, la cirrosis descompensada fue un factor predictor de no RVS (odds ratio [OR] 3,9, 95% intervalo de confianza [IC] 1,6-9,6, $P = 0,003$). Otros dos factores fueron el sexo varón (odds ratio [OR] 8,3, [95% IC] 1,8-37,8, $P = 0,006$) y el uso de SMV (odds ratio [OR] 7,3, [95% IC] 13-18, $P = 0,0001$). En 9/40 de los pacientes cirróticos descompensados, se usaron pautas basadas en SMV (por su disponibilidad cronológica), que posteriormente fueron desaconsejadas.

c) Análisis de supervivencia

Impacto de la RVS y desarrollo de eventos hepáticos posteriores

En la muestra global de 427 pacientes, se analizó el tiempo hasta el desarrollo de eventos hepáticos en función de la variable independiente (Tabla 12). Los pacientes que fallecieron antes de finalizar el tratamiento se consideraron no RVS.



Tabla 12. Eventos hepáticos según RVS.

	Evento hepático n=13		Muerte por otra causa n=3	
TIEMPO	RVS	No RVS	RVS	No RVS
12 m	97%	90%	99,6%	93,3%
24 m	93,8%	90%	99,6%	93,3%
	Log-Rank 0,081		Log-Rank 0,0001	

La probabilidad estimada de desarrollar un evento hepático en los pacientes con RVS fue de un 3% frente a un 10% en los que no tuvieron RVS a los 12 m de seguimiento ($p=0,08$). Podemos destacar que la mayoría de los eventos hepáticos ocurrieron en el primer año.

Después de haber finalizado el tratamiento con AAD, mediante un análisis de K-M (Figura 13) observamos un menor tiempo hasta el desarrollo de un nuevo evento hepático en los pacientes que no alcanzaron RVS: 715 (IC 662-727) vs. 946 días (IC 941-951); $p=0,0001$.

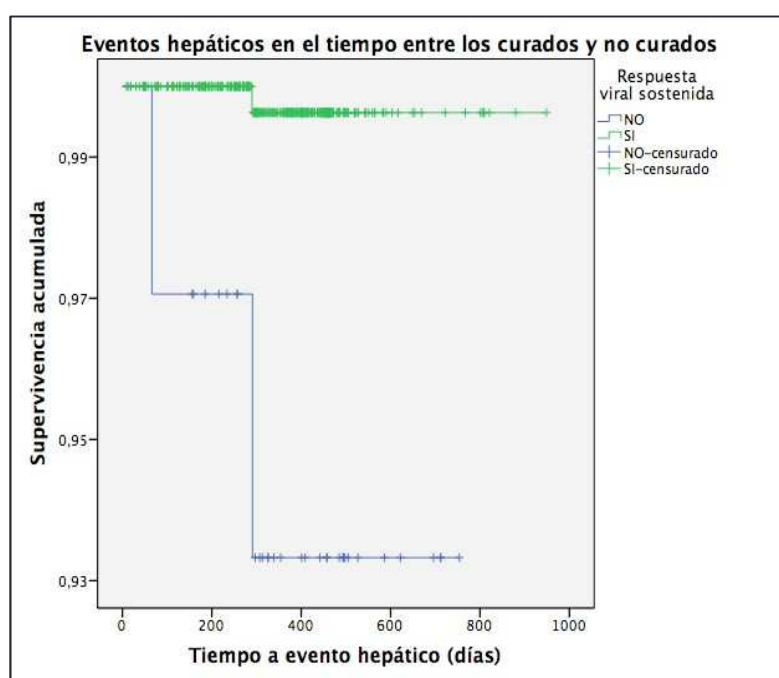


Figura 13 Curvas de supervivencia: evento hepático



d) Fracasos, pautas de rescate y estudio de resistencias

En total, 41 pacientes no alcanzaron RVS: 32 pacientes con fracaso virológico y nueve suspensiones prematuras (5 en el primer mes) (*Figura 14*). Por tanto, la tasa global de FV no debido a suspensiones precoces por otro motivo fue de 7,5% (32/427).

Nueve pacientes no tuvieron RVR (6 SOF/LDV, 2 SOF/DCV, 1 SOF/SMV), en casi todos los casos por suspensiones prematuras del tratamiento (4 pacientes de SOF/LDV y 2 de SOF/DCV).

Cinco pacientes de los de los 10 pacientes tratados con SMV/DCV (50%) tuvieron rebrote de carga viral (*breakthrough*) durante el tratamiento después de tener RVR ($p=0,0001$).

En la fecha teórica de finalización del tratamiento, los cinco pacientes de SMV/DCV seguían con CV detectable. También tenían CV VHC positiva en la fecha teórica de final de tratamiento tres pacientes con SOF/LDV y uno con SOF/DCV ($n=9$, 22%); en ambos casos fueron suspensiones prematuras.

La mayoría de los 32 pacientes que presentaron FV lo hicieron en el primer mes tras acabar el tratamiento ($n=27$, 84,3%) y 4 (12,5%) entre semana 4 y semana 12. Otro paciente fracasó entre final de tratamiento y semana 12 pero se desconoce el momento exacto.



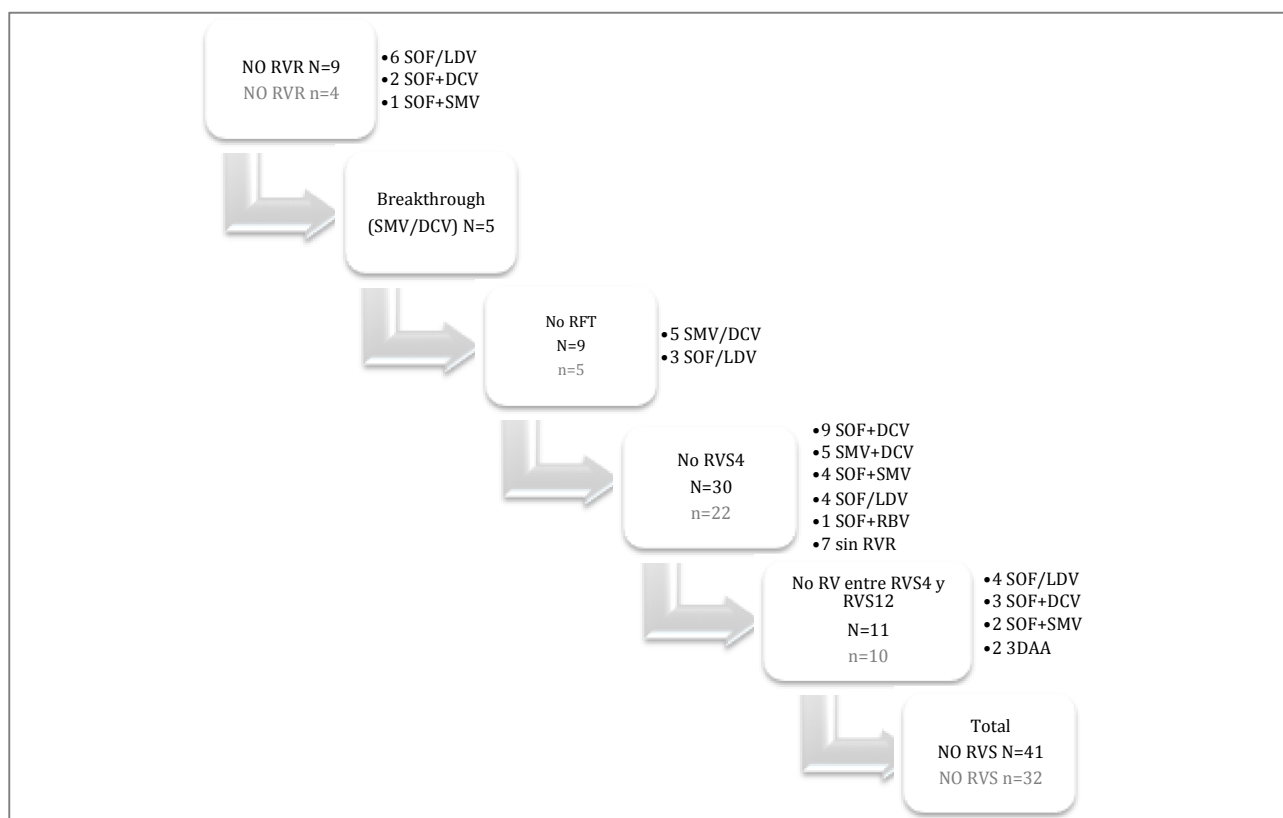


Figura 14 Momento del fracaso en los que no alcanzaron RVS (ITT, OTT)

*RVR (respuesta viral rápida), RFT (respuesta final de tratamiento), RVS4 (semana 4 tras acabar), RVS (respuesta viral sostenida).

2 pacientes sin RVR tienen RVR4 pero sin RVS (1 con SOF/LDV), 7 pacientes tienen RVS4 pero no RVS

Como se ha especificado previamente, las mayores tasas de FV se observaron en regímenes con SMV/DCV, única pauta de AAD en la que se observaron rebotes de viremia durante el tratamiento (a pesar de duración prevista de 24s y RBV en los 5 casos). Fracasaron el 50% de los tratados con SMV/DCV y el 31,8% de los tratados con SOF/SMV.

Todos los pacientes que fracasaron con SMV/DCV rebrotaron durante el tratamiento (Tabla 13).

En general, en los pacientes que no alcanzaron RVS se había usado RBV en un tercio (29%), y pautas de 12 semanas o más en el 99% (24 semanas en el 44%) de los casos.



Tabla 13. Pacientes que no alcanzan RVS por pauta

Pauta	N pautas (n=427)	No RVS (n=41)	% fracaso por pauta	Duración n, (%)			RBV n, (%)
				12S	24S	8S	
SOF/RBV	10	1	10	1			1
SOF/DCV	91	14	15,4	6	8		2 (14,3)
SMV/DCV	10	5	50		5		5,(100)
SOF/SMV	22	7	31,8	7			1, (14,3)
3DAA	28	2	7,1	2			1, (50)
SOF/LDV	256	12	4,7	5	5	1	2, (16,7)
Total	427	41		21, (51%)	18, (44%)	1	12, (29)

En el primer mes tras iniciar tratamiento, 367 pacientes tuvieron CV VHC<15 UI/ml y 271 pacientes CV indetectable (*Figura 15*).

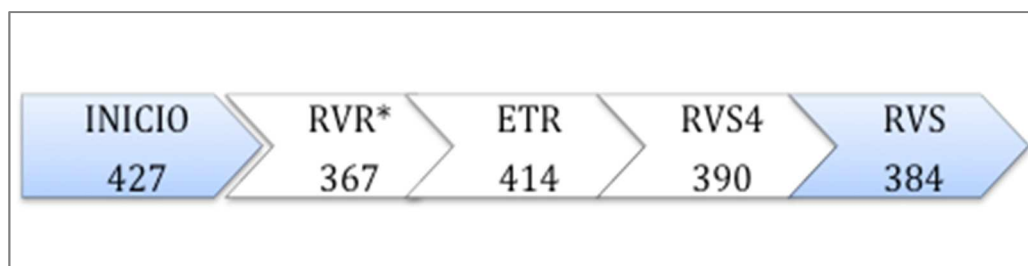


Figura 15 Pacientes sin viremia con el tratamiento a lo largo del tiempo

*RVR (respuesta viral rápida), ETR (respuesta final de tratamiento-End of Treatment-), RVS4 (semana 4 tras acabar), RVS (respuesta viral sostenida).

Se excluyeron los pacientes que suspendieron precozmente el tratamiento y se estudiaron los factores que pudieron asociarse con la falta de RVR (*Tabla 14*).



Tabla 14. Análisis de factores que influyen en la RVR

	No RVR	RVR	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>
	N= 54	N= 359	<i>univariable</i>	<i>IC (95%)</i>	<i>multivariable</i>	<i>IC (95%)</i>
Cirrosis	30	143	0,05	0,6 (0,3-1)	0,034	0,5 (0,3-0,9)
PCR VHC >6MUI/ml	20	63	0,002	2,5 (1,4-4,6)	0,001	2,8 (1,5-5)
Genotipo						
1	33	226	0,7			
2	0	8				
3	8	48				
4	13	77				
Pauta con SMV	4	28	1	0,4 (0,6-3,1)		
RBV	8	76	0,4	0,9 (0,5-1,6)		

Cuando se realiza el análisis ajustado, la CV VHC basal se relaciona con la ausencia de RVR.

i. PAUTAS DE RESCATE

Se reinició el tratamiento en 27 de los 32 pacientes que habían fracasado y no eran suspensiones precoces por otro motivo. La pauta de rescate y los tratamientos previos se describen en la *Tabla 15*.

Tabla 15. Pautas de tratamiento previas y las de rescate

Pauta rescate	N	Pauta previa
SOF/LDV	13	SOF+SMV (7), SMV+DCV (3), SOF/LDV (1), SOF+DCV (1) y 3D (1)
SOF+SMV	5	SOF+DCV (3), 3D (1), SOF/LDV (1).
SOF+ 2D	2	SOF/LDV (1), SOF+DCV (1)
SOF+ 3D	2	SOF+DCV (2)
SOF+DCV	3	SMV+DCV (2), SOF/LDV (1)
SOF/RBV	1	SOF+DCV (1)
SOF+RBV+PEG-INF	1	SOF+DCV (1)



Tabla 16. Pauta de rescate: uso de RBV, duración y RVS.

Pauta	N	Uso RBV n (%)	Duración 24 semanas n (%)	RVS n (%)
SOF/LDV	13	11 (85)	13 (100)	12 (92,3)
SOF+SMV*	5	3 (60)	4 (80)	4, (80)
SOF+ 2D	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)
SOF+ 3D	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)
SOF+DCV	3	3 (100)	4 (100)	3 (100)
SOF/RBV**	1	1 (100)	0 (0)	1 (100)
SOF+RBV+PEG-INF	1	1 (100)	0 (0)	1 (100)

*1 paciente 12 semanas, 2 pacientes sin RBV.

**Se trató 12 semanas

El test de resistencia (TR) dirigió el régimen de rescate sólo en 5 pacientes que iban a recibir un régimen con IP del VHC por no estar disponibles de forma rutinaria las técnicas de secuenciación, especialmente en la región NS5A.

Cuatro pacientes habían fracasado previamente al tratamiento con TPV y ninguno tenía la mutación Q80K. En tres pacientes que recibieron SMV y dos que recibieron Paritaprevir se había realizado estudio de resistencias de NS3. Un paciente con levedad histológica tratado en el rescate con SMV (fracaso previo a OBV/PTV/rtv+DSV) tenía la mutación Q80K y alcanzó RVS12 (SMV+SOF+RBV 24s).

Todos los pacientes recibieron SOF en la pauta de rescate (con RBV en el 85% de los casos). Sólo 4 pacientes se trataron sin RBV (dos pacientes con SOF/LDV y en dos con SOF/SMV). La pauta de rescate más usada fue SOF/LDV+RBV 24 semanas (Tabla 16).

Sólo uno de los pacientes (cirrosis descompensada, experiencia con TPV, G1a) no respondió a la segunda pauta de AAD, habiendo completado 48 semanas de SOF/LDV/RBV (tercera



pauta) con RVS12.

ii. ESTUDIO DE RESISTENCIAS

Se guardó muestra de suero en el FV en la mayoría de los pacientes, y de algunos también se disponía de suero basal previo al inicio del tratamiento. De diez pacientes con muestra basal, se pudo hacer el estudio de resistencia en 8, sin hallarse mutaciones en las regiones analizadas (NS34A, NS5A, NS5B).

En la muestra del FV, disponible en 26 pacientes, se detectaron resistencias en la mitad. En ningún paciente se detectó la mutación S282T en NS5B que confiere resistencia a SOF. Los 13 pacientes con resistencias en el fracaso se detallan a continuación (*Tabla 17.1*).

Tabla 17.1 Características de los pacientes con resistencias en el fracaso

	Edad	Sexo	Genotipo	Genotipo il28b	Fibroscan	CV VHC	1º Pauta	Duración (1º)	IP	2º Pauta	Duración (2º)	RBV(2º)	RVS
1	49	Varón	1A	TT	32	180000	SOF/DCV	24	no	SMV/SOF	24S	si	SI
2	58	Varón	1B	CT	23	4300000	SOF/DCV	12	TPV	3DAA/SOF	24S	si	SI
3	54	Varón	4D	TT	25	1800000	SOF/SMV	12	SMV	SOF/LDV	24S	si	SI
4	52	Varón	1A	CT	75	760000	SOF/SMV	12	SMV	SOF/LDV	24S	si	SI
5	57	Varón	4C	CT	14	800000	SMV/DCV	12	SMV	DCV/SOF	24S	si	SI
6	54	Varón	4D	CT	19	2800000	SOF/SMV	12	SMV	SOF/LDV	24S	si	SI
7	53	Varón	1A	CT	20	2400000	SOF/DCV	24	SMV	SOF/SMV	24S	si	NO*
8	55	Varón	4X	CT	14	2400000	SMV/DCV	24	SMV	SOF/DCV	24S	si	SI
9	50	Varón	3A	CC	8	2200000	SOF/DCV	12	no	SOF/RBV+INF	12S	si	SI
10	57	Varón	4D	CT	41	51000	SOF/DCV	12	no	2DAA	24S	si	SI
11	56	Varón	1A	CC	74	50000	SOF/SMV	12	SMV	SOF/LDV	24S	si	SI
12	49	Varón	1A	CT	18	460000	SOF/DCV	24	TPV	SMV/SOF	24S	si	SI
13	55	Varón	1A	CT	11	19700000	SOF/LDV	16	TPV	SOF/LDV	24S	si	SI

IP Inhibidor de la proteasa del VHC, *3º SOF/LDV/RBV

Es importante destacar la ausencia de impacto en la tasa de RVS en los regímenes de rescate. Sólo en uno de los pacientes (G1a) se detectaron las mutaciones M28T y Q30H asociadas a resistencia de clase a los inhibidores de NS5A incluido Elbasvir, y fracasó por segunda vez (*Tabla 17. 2*).



Tabla 17.2. Tipo de mutaciones de resistencia detectadas en el fracaso

	RVS	RAVs NS5B	RAVs NS5A	RAVs NS3
1	SI	No se detecta la mutación: S282T	Es 1A con Q30K, asociada a resistencia a Daclatasvir y Elbasvir	Es 1A WT
2	SI	No se detecta la mutación: S282T	Se detectan las sustituciones L31V, asociada a resistencia a Daclatasvir y Elbasvir, e Y93H, asociada a resistencia de clase	Es 1b WT
3	SI	No se detecta la mutación: S282T	Es 4d WT	Se detecta la sustitución D168V, asociada a resistencia a Paritaprevir
4	SI	No se detecta la mutación: S282T	Es 1A WT	Es 1A con D168V, asociada a resistencia de clase
5	SI	No se detecta la mutación: S282T	Se detectan las sustituciones M31V e Y93H. Estas mutaciones pueden disminuir la actividad de los inhibidores de NS5A y así están claramente descritas como asociadas a resistencia en otros genotipos (1 y 3)	Se detecta la sustitución D168V, asociada a resistencia a Paritaprevir
6	SI	No se detecta la mutación: S282T	Es 4d WT	Se detecta la sustitución D168V, asociada a resistencia a Paritaprevir
7	NO	No se detecta la mutación: S282T	Es 1A con M28T y Q30H, asociadas a resistencia de clase a los inhibidores de NS5A incluido Elbasvir	Es 1A WT
8	SI	Es 4d sin S282T	Se detecta la sustitución Y93H. Esta mutación puede disminuir la actividad de los inhibidores de NS5A y así está claramente descrita como asociada a resistencia en otros genotipos (1 y 3)	Se detecta la sustitución D168V, asociada a resistencia a Paritaprevir
9	SI	Es 3A sin S282T	Se detecta la sustitución Y93H, asociada a resistencia a Daclatasvir	NO PROCEDE
10	SI	Es 4d sin S282T	Se detecta la sustitución Y93H. Esta mutación puede disminuir la actividad de los inhibidores de NS5A y así está claramente descrita como asociada a resistencia en otros genotipos (1 y 3)	Es 4d WT
11	SI	Es 1A sin S282T (genotipo en origen:1b)	Es 1A WT	Es 1A con R155K, asociada a resistencia de clases a los lps
12	SI	No se detecta la mutación: S282T	Se detecta la sustitución Q30R, asociada a resistencia de clase a los inhibidores de NS5A comercializados incluido Elbasvir	Es 1A WT
13	SI	No se detecta la mutación: S282T	Se detecta la sustitución L31M, asociada a resistencia a Daclatasvir y Ledipasvir en genotipo 1a. También se detecta la sustitución H58P, en posición de resistencia pero sin haber descrita evidencia suficiente de resistencia asociada para ese cambio	Se detecta la sustitución V36M, asociada a resistencia a Paritaprevir en genotipo 1a

En resumen, cinco pacientes (0,2%) sufrieron rebote virológico del VHC durante el tratamiento, y el 6,3% experimentaron FV (rebrote de la carga viral del VHC tras respuesta a fin de tratamiento).

En la muestra del fracaso, en 26 pacientes de los 32 pacientes con rebrote o fracaso virológico se descartaron reinfecciones.

e) Análisis de subgrupos

i. Según genotipo y pauta equivalente

Se compararon las pautas equivalentes en eficacia dentro de cada genotipo mediante análisis no



ajustado. En pacientes con G1, comparando las dos pautas preferentes (SOF/LDV frente a OBV/PTV/rtv+DSV) durante el período de estudio, no se observaron diferencias en las características basales ni en las tasas de RVS (*Tabla 18*).

Tabla 18. Pauta SOF/LDV frente a OBV/PTV/rtv+DSV (3D) en G1

Características	3D n=28	SOF/LDV N=179	p
Edad, años, media±DE	49,7±5,4	50,7±6,2	0,59
Sexo varón %	82,1	96,1	0,78
CD4 células/ml, media±DE	594,4±286,9	614,3±318,9	0,76
Fibrosis kp, media±DE	12,26±7,9	12,73±10,1	0,69
PCR VHC UI/ml, media±DE	6,14±0,6	6,21±0,9	0,3
RVS %	92,9	96,1	0,44

Respecto al grupo de pacientes con G4, la edad fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con SOF/LDV (*Tabla 19*). Ninguna mujer recibió la pauta 2D (OBV/PTV/rtv).

Tabla 19. Pauta SOF/LDV frente a OBV/PTV/rtv (2D) en G4

Características	2D n=10	SOF/LDV N=63	p
Edad, media±DE	45,1±6,1	50,4±5,6	0,01
Sexo, varón %	100	76,2	0,08
CD4, media±DE	772,6±341,1	711,8±319,9	0,6
Fibrosis, media±DE	11,7±9,3	10,7±7,6	0,9
PCR VHC UI/ml, media±DE	6,3±0,6	6,1±1,0	0,9
RVS %	100	100	1

En análisis no ajustado, los pacientes con G3 que recibieron SOF/LDV tenían más fibrosis hepática y menor CV VHC basal (*Tabla 20*).



Tabla 20. Pauta SOF/LDV frente a SOF/DCV en G3

Características	SOF/DCV n=45	SOF/LDV N=14	P
Edad años, media±DE	51,7±5,3	51,9±3,8	0,7
Sexo varón, (%)	33, (73)	13, (93)	0,12
CD4 células/ml, media±DE	478,0±299,1	461,9±192,9	0,9
Fibrosis kp, media±DE	16,3±14,3	21,3±10,4	0,02
PCR VHC UI/ml, media±DE	6,0±1,3	5,3±1,4	0,01
RBV, n %	20 (44)	8 (57)	0,3
RVS %	91,1	78,6	0,2

El motivo de la prescripción de SOF/LDV en estos 14 pacientes con G3 fue la decisión de su médico. Como ya se ha referido previamente, un paciente estaba mal genotipado, ya que estaba etiquetado como G1 y en el retest tras el fracaso se comprobó que era G3 (paciente institucionalizado, sin factores de riesgo para reinfección).

ii. Genotipo 3.

En total 61 pacientes (14,3%) tenían G3. En un análisis ajustado, el G3 se asoció con mayor fibrosis. Al ser SOF/DCV la pauta recomendada por las guías en el periodo de estudio, DCV se utilizó con mayor frecuencia que en otros genotipos (Tabla 21).

Tabla 21. Análisis de regresión logística en genotipo 3

Factor	Frecuencia, No. (%)		OR IC 95	P
	G3 N=61	No G3 N= 364		
Fibroscan (Kpa)	17,5 ±13,4	16,4 ±16,02	0,9 (0,95-0,99)	0,03
PCR VHC (MUI/ml)	5,7± 1,3	6 ± 1,14	1 (1-1)	0,005
Daclatasvir n (%)	45 (73,7)	56 (15,4)	0,4 (0,2-0,8)	0,0001



iii. Tratamientos cortos de 8 semanas en G1

Se compararon las características basales y la RVS según la duración de la pauta (12 vs. 8 semanas) en pacientes G1, *naïve*, no cirróticos tratados con SOF/LDV. Los pacientes tratados con 8 semanas cumplían el criterio de CV VHC basal <6MUI/ml, menos un paciente presentaba una CV VHC basal de 9,6 MUI/ml y se trató con SOF/LDV durante 8 semanas. En 39 pacientes tratados 12 semanas con SOF/LDV se pudo haber acortado la pauta a 8 semanas de duración por cumplir los criterios (G1, *naïve*, PCR VHC<6MUI/ml).

En 94 pacientes que recibieron tratamiento con SOF/LDV y G1 se exploró la influencia que podría tener recibir una pauta corta de 8 semanas frente a una pauta de 12 semanas. En el modelo de análisis ajustado por regresión logística, la RVS fue similar en las dos pautas (*Figura 16*).

Los pacientes que recibieron 12 semanas tenían mayor grado de fibrosis y una PCR VHC más elevada (*Tabla 22*).



Figura 16. Tasa de RVS en pacientes tratados con SOF/LDV 8 y 12 semanas



Tabla 22. Diferencias entre las estrategias de 8 y 12 semanas en G1 con condiciones para tratamiento corto (naive, sin cirrosis)

	8 semanas	12 semanas	p	OR	p
	N=32	N=62	univariable	IC (95%)	multivariable
Edad (años, media±DE)	47,3	51,5	0,005		
Sexo varón (%)	75	82,3	0,4		
CD4 (cél/ml media±DE)	703 ±291	580±323	0,7		
Fibrosis (kp; media±DE)	6,4±1,5	8,3±2,1	0,0001	1,8 (1,3-2,4)	0,0001
PCR VHC (log ₁₀ UI/ml; media±DE)	5,9±0,97	6,5±0,7	0,001	2,3 (1,1-4,6)	0,02
RVS %	96,9	93,5	0,66		

iv. *Eficacia y seguridad del tratamiento con AAD en pacientes cirróticos*

Entre los 181 pacientes cirróticos, hubo un predominio de G1 (60,8%) y más de la mitad habían recibido tratamiento previo para el VHC (58%). La mediana de edad fue de 52 (49-54) años y la mediana de CD4 431 células/ml (249-611). Dieciocho (9,9%) pacientes eran trasplantados hepáticos y otros dos renales.

La mediana de fibrosis era de 21,5 (14,7-35,1) kPa, con un estadio basal de CHILD 6 (IQR 5-7) y MELD 9 (IQR 7-11).

La mediana de tiempo de seguimiento total fue de 21,3 meses (IQR 19,6-23,4), y la tasa de RVS12 obtenida para nuestra cohorte fue de 85,1% (154/181), como se muestra en la *Tabla 23*.



Tabla 23. Características basales de los pacientes cirróticos

Características basales	n=181
Sexo V n (%)	149 (82,3)
GT1 n (%)	110 (60,8)
Pretratados (%)	105 (58)
Edad mediana (IQR)	52 (49-54)
CD4 mediana (IQR)	431 (249-611)
MELD (IQR)	9 (7-11)
CHILD mediana (IQR)	6 (5-7)
FBS mediana (IQR)	21,5 (14,7-35,1)
TOH (%), n renal	18 (19,9), 2
Tiempo de seguimiento mediana (IQR) meses	21,3 (19,6-23,4)
Tiempo de AADs meses, mediana (IQR)	3 (3-6)
RVS n (%)	154/181 (85,1)

Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la RVS12 en pacientes infectados con G no 4, en comparación con los pacientes infectados con G4 (88.9% vs. 67.7%, $p=0,009$). El uso de SMV se asoció al fracaso del tratamiento $p=0,009$.

El 21% ($n=37$) de los pacientes había presentado algún evento de descompensación previo al inicio de AAD. De ellos, el 35% ($n=13$) presentaron otra descompensación durante el periodo de seguimiento.

Tras una mediana de seguimiento 9,5 meses (IQR: 5,1-14,7) un 30% ($n=54$) ingresaron y un 12% ($n=22$) tuvieron al menos un evento con ingreso por causa hepática; 4 durante el tratamiento, y el resto ($n=18$) tras acabar el mismo.

La mortalidad global en este grupo fue de 5,5% ($n=10$), 3% de causa hepática ($n=6$): 3 por CHC, dos de ellos fueron formas multicéntricas precoces de evolución fulminante (ambos G3), 2 por descompensación hidrópica, 1 por hemorragia digestiva alta.



Tres pacientes que interrumpieron precozmente el tratamiento alcanzaron RVS 12. Otros tres fallecieron durante el tratamiento (uno de ellos por CHC). La mediana de tiempo desde el final de tratamiento hasta el fallecimiento fue de 10,7 meses (IQR: 0,3-12,7), *Tabla 24*.

Tabla 24. Eventos durante el tratamiento en pacientes cirróticos

Interrupción prematura	4,4% (8/181)
CHC	5 (2,76%)
Hemorragia intracraneal	n=1
HDA*	n=1
Sepsis	n=1

*Hemorragia digestiva alta

En total hubo 5 diagnósticos de CHC (2,8%), con dos CHC multicéntricos actualmente en tratamiento paliativo. La mediana de tiempo entre el inicio de AAD y el diagnóstico de CHC fue 8,1 meses (IQR: 3,4-14,5).

v. *Características y respuesta según sexo.*

Del total de 427 pacientes incluidos, 339 (79,4%) eran hombres y 88 (20,6%) mujeres.

En el análisis no ajustado, las mujeres tuvieron menor grado de fibrosis (*Tabla 25*). En el análisis ajustado, la RVS siguió siendo mayor en mujeres después de ajustar por la cirrosis y el grado de fibrosis.



Tabla 25. Análisis univariable de las diferencias en las características basales entre hombres y mujeres

Factor	Frecuencia, No. (%)		RR IC (95%)	<i>P</i> <i>Univ.</i>	OR IC (95%)	<i>P</i> <i>Multiv.</i>
	Varón N=339	Mujer N= 88				
Genotipo 1	213 (63)	53 (60)	0,9 (0,5-1,5)	0,7		
Cirrosis	149 (44)	32 (37)	1,4 (0,8-2,2)	0,23		
Cirrosis descompensada	28 (8)	12 (14)	0,5 (0,3-1,2)	0,15	3,1 (1,1-8,5)	0,025
Fibrosis (kp; media±DE)	17,3± 16,2	13,5 ±12,9	1 (1-1,04)	0,05	1 (1-1,1)	0,03
PCR VHC>6MUI/ml	267 (79)	73 (84)	0,7 (0,4-1,4)	0,36		
Naïve	197 (58)	48 (55)	1,1 (0,7-1,8)	0,6		
Uso RBV	84 (25)	13 (15)	1,8 (0,9-3,5)	0,06		
Compasivo	33 (10)	13 (15)	0,6 (0,3-1,2)	0,17		
Duración≤12 semanas	261 (77)	63 (72)	1,2 (0,8-2,2)	0,4		
Pautas con SOF	298 (88)	79 (91)	0,8 (0,3-1,7)	0,6		
Pautas con SOF/LDV	203 (60)	51 (59)	1,1 (0,7-1,7)	0,8		
RVS	299 (88,5)	85 (97,7)	0,2 (0-0,7)	0,03	9,3 (1,2-70,7)	0,03



X. DISCUSIÓN



Nuestra cohorte constituye una de las más grandes de pacientes coinfectados por VIH/VHC en un solo centro, tratados con diferentes AAD (6 pautas diferentes), en diversos genotipos (1, 2, 3 y 4), de forma tan precoz (incluso antes de su comercialización) y con una importante representación de pacientes cirróticos y pretratados con tratamiento convencional con peg-INF y RBV.

La combinación más utilizada fue sofosbuvir/ledipasvir, debido probablemente a múltiples factores: la elevada proporción de pacientes cirróticos que iniciaron tratamiento, el predominio de genotipos 1 y 4 (a diferencia de otras combinaciones, pueden en muchas ocasiones ser tratados sin RBV), el mejor perfil de interacciones con los diferentes regímenes de tratamiento antirretroviral, y el hecho de que, al ser un régimen de pastilla única, en muchos de los pacientes facilita una mejor adherencia al tratamiento frente al VHC.

La tasa de interrupción prematura fue baja (en global 3,2%) y debida a evento hepático en la mitad de los casos. Los pacientes con cirrosis discontinuaron con más frecuencia el tratamiento, como se describe en los ensayos clínicos (10% al 52%) [45-46].

En nuestro estudio en vida real (con un 42,4 % de pacientes cirróticos y un 40,5% de tratamiento previo convencional), la tasa global de RVS12 fue elevada: 90,2% por intención de tratar, 92% si se analiza sin suspensiones prematuras. Estos resultados son similares a los descritos en una cohorte de veteranos coinfectados de Estados Unidos [33].

En un análisis realizado de los pacientes coinfectados por VIH y VHC atendidos en hospitales de la Comunidad de Madrid (CAM), incluidos de forma prospectiva en la base de datos MADRID (incluye los analizados en este trabajo), de un total de 2.030 pacientes que iniciaron tratamiento entre noviembre de 2014 y mayo de 2016, en el análisis más estricto por intención de tratar, la tasa global de RVS12 fue del 92,0%, similar a la obtenida en nuestra serie (90%). Igualmente, las tasas de RVS12 por genotipos fueron similares. En el grupo de pacientes con cirrosis descompensada la tasa de RVS12 en nuestros pacientes fue menor (72,5% vs. 80,8% en MADRID CORE) [47]. Hay que tener en cuenta ciertas peculiaridades del tratamiento de este



grupo de pacientes en nuestro centro: se iniciaron AAD de forma precoz con tratamientos en uso compasivo utilizando pautas que posteriormente han mostrado menor eficacia, como ocurre con SMV/DCV. En el caso de SOF/SMV, a inicios de 2015, en la CAM, el tratamiento se autorizaba para una duración máxima de 12 semanas, y no recibieron RBV 5 de 8 pacientes tratados con SOF/SMV [48]. Un paciente además había sido tratado previamente con TPV.

○ Efectividad del tratamiento por genotipos

Las elevadas tasas de respuesta en **G1** son especialmente relevantes, ya que este genotipo, constituía un factor independiente de fracaso del tratamiento en la era del INF. Actualmente, sin embargo, es el genotipo para el que más opciones terapéuticas existen, contando con 6 regímenes de AAD diferentes. En nuestro estudio, la tasa de RVS en G1 fue de 94%, similar al 95% descrito en ensayos clínicos [49-50].

A pesar de que el **G3** es el segundo más prevalente en el mundo y que afecta a 54 millones de personas, existen pocos ensayos clínicos con AAD en estos pacientes, y han sido menores las alternativas terapéuticas hasta la incorporación de SOF/VEL, no disponible en nuestra cohorte pero que actualmente es el régimen de elección en pacientes con G3 incluso con cirrosis [51].

En nuestro estudio, los regímenes con mejores tasas de respuesta en G3 fueron aquellos que incluyeron SOF y un inhibidor de NS5A (DCV ó LDV), sin que se hayan observado diferencias en las tasas observadas de RVS una vez excluidas las interrupciones prematuras (RVS 92-93%).

Como se demostró en los estudios ALLY 3 y ALLY3 + (RVS 86-88%) [30,31], el G3, es actualmente es el genotipo con peores tasas de curación en cirrosis (sobre todo descompensada) incluso en pacientes tratados con la mejor pauta (SOF/VEL, RVS 89-93%), y se ha demostrado que añadir RBV en pacientes con cirrosis descompensada aumenta las



tasas de RVS [31]. Entre los pacientes con G3, 15 pacientes recibieron SOF/DCV con/sin RBV durante 24 semanas, siendo tratados la mayoría (n=26) con SOF/DCV con/sin RBV durante doce semanas. Catorce pacientes con G3 recibieron SOF/LDV por decisión de su médico, y otro paciente tratado 24s con SOF/LDV estaba mal genotipado como G1, siendo realmente G3. En ficha técnica SOF/LDV en G3 se recomienda siempre asociado a RBV por el incremento significativo en las tasas de RVS (64 vs. 100%) [27]. En nuestra cohorte, se añadió RBV en 8 de los 14 pacientes pero no a los otros 6, a pesar del papel fundamental de RBV para evitar la recidiva.

De forma llamativa, se produjo una tasa mayor de suspensión prematura en los pacientes con G3 tratados con SOF/LDV que no se ha podido relacionar con el tratamiento. La ausencia de RVS con SOF/LDV en G3 no fue estrictamente por fracaso virológico, a diferencia de lo observado con SMV donde las tasas de RVS por ITT y OTT fueron similares.

Por último, en **G4** no hubo diferencias en las tasas de RVS obtenidas con SOF/LDV (95%) ó OBV/PTV/rvt con RBV (100%), tan excelentes como en los ensayos clínicos [52-53]. Cabe destacar que el 95,7% de los pacientes con SOF/LDV no recibieron RBV, frente el 100% que lo tomaron con la combinación OBV/PTV/rvt. Nuevamente las pautas con SMV se mostraron claramente subóptimas, con tasas de RVS muy inferiores (RVS 25-33%).

Las pautas basadas en SMV (uno de los AAD a los que se obtuvo acceso más precoz en los pacientes con las peores condiciones basales) obtuvieron los peores resultados de eficacia virológica. Si se excluyen del análisis global los pacientes tratados con SMV, las tasas de RVS en nuestra serie se aproximan a las comunicadas en ensayos clínicos con pacientes coinfectados (91 al 98%), y no se observan diferencias con la respuesta en pacientes mono infectados [54].

○ Efectividad del tratamiento en cirrosis descompensada



En los ensayos clínicos con AAD, se incluyeron pocos pacientes con cirrosis descompensada (pacientes con sangrado por varices, encefalopatía o ascitis). Debido a la alteración del metabolismo hepático que presentan los pacientes con Child–Turcotte–Pugh clase B y C, no está recomendado usar IP VHC como SMV. Sin embargo, en cohortes de vida real [55,56] sí se han incluido un número significativo de pacientes, con amplia representación de pacientes cirróticos (45-60%), con antecedentes de descompensación (50%), MELD >10 en un 30% y fallos previos a IP en el 30%. Las tasas de RVS estuvieron en torno al 90% en no cirróticos (llegando al 98% en genotipo 1b *naive* en la cohorte TRIO y al 94% en la TARGET) y al 84% en cirróticos. En nuestro estudio también se utilizó SMV en pacientes con cirrosis descompensada. En ensayos clínicos, estos pacientes han sido mayoritariamente tratados con inhibidores de NS5A como DCV, LDV y VEL [57-58].

En el análisis ajustado de nuestra serie, la cirrosis descompensada fue un factor predictivo de fracaso virológico. El uso de RBV en el análisis ajustado tampoco influyó en la respuesta, lo que podría deberse al tamaño muestral o al uso en su mayoría de SOF/LDV sin RBV. Sin embargo, hay evidencias que apoyan que el uso de RBV continúa desempeñando un papel importante en el tratamiento de la hepatitis C en pacientes más difíciles de tratar (G1a y G3, y en pacientes con cirrosis -especialmente pretratados y/o en situación descompensada-) [57-58]. La RBV se usó con dosis ajustadas “a la baja”; la mediana de dosis absoluta fue 800 (800-1000) mg y por peso de 13,8 (11,6-14,7) mg/kg. A pesar de los efectos secundarios típicos del uso de RBV (anemia, cansancio e insomnio), en nuestro estudio las tasas de suspensión por efectos adversos graves y/o suspensiones prematuras no tuvieron relación con el uso de RBV (de los 14 pacientes que interrumpieron de forma prematura el tratamiento, sólo 4 tomaban RBV). Estos resultados están en consonancia con los obtenidos en una revisión sistemática de los principales estudios sobre AAD: en pacientes con cirrosis descompensada o trasplante hepático en los que es frecuente el uso de RBV, las tasas de suspensión fueron similares cuando se comparaban los pacientes que recibían o no RBV [59].

Nuestros resultados confirman que la presencia de cirrosis, y más concretamente la cirrosis descompensada, y el G3 (en pacientes con severidad histológica) se asocian a menores tasas



de RVS con los nuevos regímenes, como ya se ha descrito en otros estudios [27].

○ Efectividad del tratamiento según el sexo

Como hallazgo relevante de nuestro estudio, se describe por primera vez con AAD y tras ajustar por otros factores, que el sexo femenino se asoció de forma independiente a mayores tasas de RVS. Con INF pegilado y RBV ya se habían demostrado tasas de RVS más elevadas en mujeres jóvenes [60]. Villa et al estudiaron el efecto del estado reproductivo de las mujeres en la RVS y encontraron que la menopausia, y no la edad, era un factor independiente que predecía la menor RVS en mujeres [61].

En la era de los AAD existen pocos estudios al respecto y debido a las elevadas tasas de RVS se ha postulado que podría no haber tanto impacto del sexo y otros factores en la RVS [34]. Los datos con TPV y BOC en pacientes *naive* no mostraron diferencias entre sexos en la curación [62-63]. Sin embargo, datos iniciales sobre Sofosbuvir mostraron mejores tasas de RVS en mujeres [64]. En un estudio en vida real con AAD que incluía a 405 mujeres, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la RVS12 a favor de la mujer. Los autores sugieren que las diferencias en las mayores tasas de respuesta en las mujeres podrían ser además clínicamente significativas [33].

Un número equilibrado de mujeres incluidas en los ensayos clínicos es crucial para responder a estas preguntas, y son necesarios más datos para poder confirmar este hallazgo.

○ Duración del tratamiento

La mayor parte de los pacientes recibieron pautas de 12 semanas. En el caso de pacientes con



G1, hasta muy recientemente sólo SOF/LDV ha definido las condiciones basales que permiten acortar el tratamiento a 8 semanas, como son la ausencia de severidad histológica, no haber recibido tratamiento previo con peg-INF/RBV, y una viremia basal inferior a 6 millones de UI/ml. En el estudio ION 3 la mayoría de los pacientes incluidos eran G1a (80%), y se incluyó un 13% de pacientes con F3 [65]. Con estas condiciones, y de acuerdo también a nuestros resultados, las tasas de RVS obtenidas son equiparables a las de 12s.

La aprobación posterior a la inclusión de pacientes en este estudio no nos ha permitido estudiar la efectividad de otras pautas de 8 semanas en vida real. En el último año, el estudio GARNET, con OBV/PTV/rtv+DSV durante 8 semanas, ha mostrado datos que apoyan el uso de tratamiento reducido a 8 semanas sin RBV en pacientes con G1b, siendo el único factor independiente de fracaso la presencia basal de fibrosis avanzada (\geq F3); en este estudio las tasas de RVS fueron más bajas en pacientes con PCR superior a 6MU, aunque no alcanzó significación estadística [66].

○ Fracasos

Al igual que en ensayos clínicos y que en otras cohortes, nuestra tasa de FV fue muy baja, y se asoció a factores como G1a, tratamiento convencional previo (incluyendo los IP de primera generación) y la presencia de cirrosis. En nuestra serie, de los pacientes que no alcanzaron RVS, 9 habían recibido un IP de primera generación (7 eran cirróticos) y 11 habían tenido alguna descompensación previa. Otro de los factores asociados a fracaso fue recibir una pauta con SMV, lo que muestra que su potencia intrínseca es baja, y es el único AAD en el que el FV fue por recaída durante el tratamiento.

El tratamiento del FV tras el primer régimen de AAD se hizo utilizando una segunda pauta de AAD sin test de resistencias, excepto en aquellos pacientes en los que la pauta de rescate incluía un IP (6 pacientes).



Como ya se ha sugerido, y hasta que dispongamos de nuevas pautas, en la actualidad el rescate tiene tres pilares: el uso de SOF porque en el fracaso no genera resistencias ($<0.1\%$), la adición de RBV, imprescindible para evitar las recaídas, y la prolongación del tratamiento [67]. En dos pacientes con G4 se usó SOF+OBV/PTV/rtv, aproximación ya descrita para el fracaso de la combinación en G1, pero no en G4 [68]. Estas consideraciones pueden ser útiles en el rescate de pacientes avanzados que no puedan esperar a la disponibilidad de nuevas combinaciones de AAD que incluyen voxilaprevir [19], glecaprevir y pibrentasvir [18].

Por último, se revisaron sistemáticamente los registros de farmacia para ver la adherencia del paciente y no se detectó la falta de adherencia como un motivo de fracaso, si bien, se ha descrito como un motivo de fallo del tratamiento [69].

○ Eventos

Observamos un número inusual de hepatocarcinomas, y especialmente formas agresivas en su presentación (multicéntricas, rápidamente progresivas, y de aparición precoz durante el tratamiento o en el primer año de seguimiento). En los últimos meses diferentes grupos han comunicado resultados similares, sugiriendo una posible relación entre el uso de AAD frente al VHC y el desarrollo de hepatocarcinoma, en pacientes que alcanzaron RVS12 [70-73]. La teórica base fisiopatológica podría ser un desequilibrio en los mecanismos inmunológicos de vigilancia antitumoral en relación a la bajada brusca e intensa de la viremia VHC por efecto de los AAD, que condicionaría la génesis o activación de focos microscópicos de cáncer hepático [76]. Otros grupos de investigación han publicado resultados que no demuestran esta relación [74,75], por lo que son necesarios más datos que demuestren si existe realmente una relación entre el uso de AAD y el HCC.

Se han descrito también formas “de novo” de CHC en pacientes cirróticos que reciben AAD, sin que esté clara dicha asociación. Así, en una revisión sistemática de más de 40 estudios presentada



en el Congreso Anual de de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL 2017), llevada a cabo por investigadores de la Universidad de Nueva Gales del Sur, los investigadores hallaron que, en comparación con aquellos tratados con INF, los pacientes tratados con AAD tendrían un riesgo 25% inferior de desarrollar cáncer hepático por primera vez (riesgo relativo [RR]: 0,75; $p > 0,05$) y un 38% inferior (RR: 0,62; $p > 0,05$) de experimentar recurrencia de dicho cáncer. Los investigadores concluyeron que las diferencias observadas por otros estudios se deberían al “efecto cohorte” antes descrito, o a diferencias de edad entre los grupos comparados [77].



XI. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO



○ Fortalezas del estudio

Este estudio destaca no solo por el número de pacientes tratados en un solo centro (n=427) y su seguimiento longitudinal con una mediana de seguimiento de 21,3 meses IQR (19,6-23,4), sino también por la elevada proporción de pacientes con factores de mal pronóstico: cirróticos (n=181, 42,2%), cirróticos descompensados (n=40, 9,4%), pretratados (n=173, 40,5%) y G no 1 (n=161, 37,7%). Ello nos ha permitido analizar, en situación de vida real, la efectividad (eficacia y seguridad) de cada una de las pautas con AAD disponibles durante el período de estudio.

○ Limitaciones del estudio

Como en toda cohorte clínica, es inevitable cierto grado de heterogeneidad en las prescripciones de los pacientes al haber sido tratados por diferentes facultativos, aunque en todos los casos el tratamiento se hizo de acuerdo a los datos científicos disponibles en cada momento y a las guías internacional y localmente vigentes durante el período de estudio.

Tampoco se puede soslayar el efecto de la disponibilidad cronológica de cada una de las pautas de AAD, habiéndose utilizado regímenes que hoy en día carecen de indicación como SOF/RBV o las pautas con SMV.

Por otro lado, al haberse censurado el seguimiento para la realización del análisis, pueden quedar fuera eventos relevantes, especialmente importantes en pacientes con cirrosis, ó la aparición de reinfecciones.

No disponemos de datos estrictos de adherencia (aunque en todos los casos se comprobó el grado



de recogida de medicación de acuerdo a la prescripción mediante el programa informático de Farmacia), de datos farmacocinéticos, ni del uso de inhibidores de la bomba de protones, que podrían haber interferido en la eficacia del tratamiento.

Finalmente debido a la rápida evolución en el panorama del tratamiento del VHC el estudio se ha visto limitado ya que no se han incluido las últimas pautas comercializadas (SOF/VEL, GZV/EBV). En los rescates tras el fracaso, las nuevas pautas hacen innecesario el uso de RBV y permiten reducir la duración a 12s incluso en los escenarios más desfavorables.



XII. CONCLUSIONES



1. La cohorte analizada, con una elevada proporción de pacientes pretratados y con cirrosis es un reflejo de la situación epidemiológica y clínica de la hepatopatía crónica por VHC en pacientes VIH en nuestro medio.
2. La pauta más frecuentemente prescrita fue SOF/LDV.
3. El uso de AAD en nuestra cohorte fue muy efectivo, con tasas de RVS similares a las obtenidas en los ensayos clínicos y con una tolerancia excelente.
4. El G1 fue el más prevalente, y fue el tratado con la mayor variedad de opciones terapéuticas que existen.
5. En G3 las tasas de RVS obtenidas con los AAD disponibles durante el período de estudio fue inferior a la del resto de genotipos (88,5% vs. 90,4%).
6. Las pautas con SMV mostraron las peores tasas de eficacia. SMV/DCV fue el único régimen de AAD en el que se observaron recaídas durante tratamiento.
7. En el análisis multivariable, el sexo femenino se asoció de forma independiente a una mayor tasa de RVS.
8. La cirrosis descompensada fue un factor independiente de fracaso virológico, mientras que el uso de RBV no mostró efecto sobre la probabilidad de RVS.
9. En pacientes G1, *naive*, no cirróticos, y PCR<6MU/ml las pautas de 8 semanas con SOF/LDV obtuvieron tasas de RVS similares a las de 12 semanas (93,5% vs. 96,6%).
10. Sólo uno de 27 pacientes tratados con una segunda pauta de AAD tras FV no alcanzó RVS. La realización de test de resistencias no se mostró imprescindible para el manejo del rescate con los fármacos actualmente disponibles, incluyendo fundamentalmente SOF y RBV durante 24s.



XIII. ANEXO



ANEXO 1.

**PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
EN PACIENTES TRATADOS CON AAD**

3° FÁRMACO	N	%
Inhibidor de la integrasa	174	40,7
No análogos	87	20,4
Inhibidor de la proteasa	84	19,7
Maraviroc	2	0,5
Más de un 3° fármaco	77	18
No TAR	3	0,7
Total	427	100

ANÁLOGOS	N	%
TDF/FTC	146	34,2
ABC/3TC	139	32,6
Sin análogos	93	21,8
Sólo 3TC	45	10,5
Otros	4	0,9
Total	427	100



ANEXO 2. COMUNICACIONES

I. CONGRESOS NACIONALES

1. Nombre del congreso XXI Congreso SEIMC

Título del trabajo ESTUDIO DEL RESCATE DE PACIENTES QUE FALLAN CON TRATAMIENTO CON SOFOSBUVIR-SIMEPREVIR EN LA VIDA REAL: RESULTADOS DE LA COHORTE HEP-CRESP-GEHEP-004

Autores. A.B. Pérez , N. Chueca , J.Á. Fernández-Caballero , M. Álvarez , F. Téllez, J.A. Pineda, M. García-Deltoro, J.M. Pascasio, F.J. Salmerón , M. Jiménez, D. Merino , A. Poyato, **M.J. Vivancos**, A. Collado, J. Hernández-Quero , J. de Juan, A. Fernández, M.M. Lara, R. Hernández y F. García, en representación del Grupo HCVRES1

Ciudad y país Malaga, España

Fecha inicio y fin: 11-13 Mayo 2017

Entidad organizadora: SEIMC

Tipo de participación: ORAL

2. Nombre del congreso XXI Congreso SEIMC

Título del trabajo EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DEL TARGA CON INHIBIDORES DE LA INTEGRASA EN PACIENTES VIH Y TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO.

Autores. A. Moreno, M.J. Pérez-Elías, C. Quereda, **M.J. Vivancos**, J.L. Casado, M. Sánchez-Conde, J. Fortún, C. Gómez-Ayerbe, P. Martín-Dávila, M. García-González, J. Graus, M. Rodríguez-Gandía, S. del Campo, M.L. Mateos, T. Gramage, M.A. Ro

Ciudad y país Malaga, España

Fecha inicio y fin: 11-13 Mayo 2017

Entidad organizadora: SEIMC

Tipo de participación: ORAL

3. Nombre del congreso XXI Congreso SEIMC

Título del trabajo EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CIRRÓTICOS TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA



Autores. María Jesús Vivancos Gallego, Ana Moreno, María Jesús Pérez Elías, Carmen Quereda, José Luís Casado, Cristina Gómez Ayerbe, Matilde Sánchez Conde, Santos Del Campo, Santiago Moreno

Ciudad y país Malaga, España

Fecha inicio y fin: 11-13 Mayo 2017

Entidad organizadora: SEIMC

Tipo de participación: POSTER

4. Nombre del congreso XXVIII Congreso Nacional sobre SIDA e ITS (SESIDA)

Título del trabajo REGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES VIH/VHC QUE ALCANZAN RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA: INCIDENCIA, FACTORES ASOCIADOS Y REPERCUSIÓN EN SUPERVIVENCIA.

Autores. MA Esteban Moreno ; MJ Vivancos ; N Espinosa ; A Moreno ; C Gomez ; M Mateos ; JL Casado

Ciudad y país Sevilla, España

Fecha inicio y fin: 22-24 marzo 2017

Entidad organizadora: SESIDA

Tipo de participación: ORAL

5. Nombre del congreso VIII CONGRESO NACIONAL GeSIDA

Título del trabajo LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR FOR 8 OR 12 WEEKS IN GT1 HCV-INFECTED TREATMENT-NAÏVE, NON-CIRRHOTIC PATIENTS WITH HIV INFECTION: REAL-WORLD EXPERIENCE FROM THE MADRID-CORE STUDY

Autores. Berenguer, Juan¹; Gil-Martin, Ángela²; Moreno, Ana³; María J. Vivancos³, Moreno, Francisco⁴; Dominguez, Lourdes⁵; Aldámiz-Echevarría, Teresa¹; Estrada, Vicente⁶; Santos, Ignacio⁷; Benítez, Laura⁸; Sanz, José⁹; Ryan, Pablo¹⁰; Gaspar, Gabriel¹¹; Álvarez, Beatriz¹²; Losa, Juan Emilio¹³; Jurdado, Juan José¹⁴; Barros, Carlos¹⁵; Alcaraz, Marta²; Cruz-Martos Encarnación²; Jarrin, Inmaculada¹⁶; González-García, Juan⁴

Ciudad y país de celebración San Sebastián, España

Fecha inicio y fin: 29 de noviembre al 2 de diciembre de 2016

Entidad organizadora: SEIMC, GeSIDA.

Tipo de participación: ORAL



6. **Nombre del congreso** VIII CONGRESO NACIONAL GeSIDA

Título del trabajo SEGURIDAD RENAL DEL TRATAMIENTO CON SOF/LDV EN PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHC EN TRATAMIENTO CON RÉGIMENES BASADOS EN INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

Autores. M.J. Vivancos Gallego, A. Moreno, M.J. Pérez Elías, C. Quereda, M. Sanchez Conde, C. Gomez Ayerbe, J.L. Casado, S. Moreno

Ciudad y país de celebración San Sebastián, España

Fecha inicio y fin: 29 de noviembre al 2 de diciembre de 2016

Entidad organizadora: SEIMC, GeSIDA.

Tipo de participación: POSTER

7. **Nombre del congreso** VIII CONGRESO NACIONAL GeSIDA

Título del trabajo MORTALIDAD EN CIRRÓTICOS COINFECTADOS (VIH/VHC) DURANTE EL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Autores. M.J. Vivancos Gallego, A. Moreno, M.J. Pérez Elías, C. Quereda, M. Sanchez Conde, C. Gomez Ayerbe, J.L. Casado, S. Moreno

Ciudad y país de celebración San Sebastián, España

Fecha inicio y fin: 29 de noviembre al 2 de diciembre de 2016

Entidad organizadora: SEIMC, GeSIDA.

Tipo de participación: POSTER

8. **Nombre del congreso:** XXXVII National Congress of Internal Medicine.

Título del trabajo: MORTALIDAD EN CIRRÓTICOS COINFECTADOS (VIH/VHC) DURANTE EL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Autores: M. Vivancos Gallego, E. Ortiz Barraza, M. Hernando Redondo, C. Quereda, C. Gómez Ayerbe, A. Moreno, M. Pérez Elías, S. Moreno Guillén

Ciudad de celebración: Zaragoza España

Fecha de celebración: 23-25 de noviembre de 2016

Entidad organizadora: Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

Tipo de participación: Poster oral

9. **Nombre del congreso** II Congreso Nacional del Grupo de Estudio de las Hepatitis Víricas (GEHEP) de la SEIMC



Título del trabajo “SEGURIDAD RENAL DEL TRATAMIENTO CON SOF/LDV EN PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHC EN TRATAMIENTO CON RÉGIMENES BASADOS EN INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP).”

Autores. María J. Vivancos Gallego; Matilde Sánchez-Conde; Ana Moreno; Alberto Díaz; María J. Pérez-Elias; Carmen Quereda; Santos del Campo; Sara Bañón; Jose Luis Casado; Marisa Mateos; Santiago Moreno.

Ciudad y país Valencia, España

Fecha inicio y fin: 29/09/2016-1/10/2016

Entidad organizadora: SEIMC

Tipo de participación: POSTER

10. **Nombre del congreso** II Congreso Nacional del Grupo de Estudio de las Hepatitis Víricas (GEHEP) de la SEIMC

Título del trabajo “MORTALIDAD EN CIRRÓTICOS COINFECTADOS (VIH/VHC) DURANTE EL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.”

Autores. María J. Vivancos Gallego; Matilde Sánchez-Conde; Ana Moreno; Alberto Díaz; María J. Pérez-Elias; Carmen Quereda; Santos del Campo; Sara Bañón; Jose Luis Casado; Marisa Mateos; Santiago Moreno.

Ciudad y país Valencia, España

Fecha inicio y fin: 29/09/2016-1/10/2016

Entidad organizadora: SEIMC

Tipo de participación: POSTER

11. **Nombre del congreso** XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

Título del trabajo FRACASO VIROLÓGICO DEL TRATAMIENTO CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS (AAD) EN “VIDA REAL”: ¿ES PRECISO EL TEST DE RESISTENCIAS PARA EL TRATAMIENTO DE RESCATE?

Autores. Moreno, Ana; Vivancos-Gallego, MJ.; Gomez-Ayerbe. C; Sanchez-Conde. M; Del Campo. S; Casado. JL; Quereda. C; Perez Elias, MJ.; Moreno. S.

Ciudad y país Barcelona, España

Fecha inicio y fin. 26-28 mayo 2016

Entidad organizadora: SEIMC



Tipo de participación: POSTER

12. **Nombre del congreso** XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

Título del trabajo SEGURIDAD Y EFICACIA DE 8S DE TRATAMIENTO CON SOF/LDV EN “VIDA REAL”

Autores. Moreno, Ana, **Vivancos-Gallego, MJ.;** Del Campo. S; Gomez-Ayerbe. C; Sanchez-Conde. M; Casado. JL; Quereda. C;Perez Elias, MJ.;Moreno. S.

Ciudad y paísBarcelona, España

Fecha inicio y fin. 26-28 mayo **2016**

Entidad organizadora:SEIMC

Tipo de participación: POSTER

13. **Nombre del congreso:** VII Congreso de GeSIDA

Título del trabajo: REAL LIFE EFFICACY OF NEW DIRECT ACTING ANTIVIRALS (DAA) IN A DIFFICULT-TO-TREAT COHORT.

Autores:**M.J. Vivancos Gallego,** A. Moreno, M.J. Pérez Elias, C. Quereda, M. Sanchez Conde, C. Gomez Ayerbe, J.L. Casado, S. Moreno

Ciudad de celebración: Madrid, Comunidad de Madrid, España

Fecha de celebración: 01-4/12/2015

Entidad organizadora: Grupo de Estudio de SIDA-SEIMC

Tipo de participación: POSTER

14. **Nombre del congreso:** XXXVI National Congress of Internal Medicine.

Título del trabajo: PREVALENCE OF HIV-HCV COINFECTION AND FIBROSIS STAGE IN A TERCIARY HOSPITAL. STRATEGIC PLANNING FOR CANDIDATES TO DIRECT ACTION ANTIVIRALS (DAAS)

Autores:**M.J. Vivancos Gallego,** A. Moreno, M.J. Pérez Elias, C. Quereda, M. Sanchez Conde, C. Gomez Ayerbe, J.L. Casado, S. Moreno

Ciudad de celebración: Sevilla, Andalucía, España

Fecha de celebración: 11-13/11/2015

Entidad organizadora: Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

Tipo de participación: Oral communication.



15. **Nombre del congreso:** I National Conference of the Group for the Study of Viral Hepatitis (GEHEP) of SEIMC.

Título del trabajo: EFFECTIVENESS OF NEW DIRECT-ACTING ANTIVIRALS IN A REAL-LIFE COHORT OF DIFFICULT-TO-TREAT HCV AND HIV/HCV-COINFECTED PATIENTS.

Autores: María J. Vivancos Gallego; Matilde Sánchez-Conde; Ana Moreno; Alberto Díaz; María J. Pérez-Elias; Carmen Quereda; Santos del Campo; Sara Bañón; Jose Luis Casado; Marisa Mateos; Santiago Moreno.

Ciudad de celebración: Vigo, Spain.

Fecha de celebración: 28-30/09/2015

Entidad organizadora: GEHEP, SEIMC

Tipo de participación: Poster

II. CONGRESOS INTERNACIONALES

16. **Nombre del congreso** The Liver Meeting 2016

Título del trabajo REAL-LIFE HEPATITIS C TREATMENT: EFFECTIVENESS OF 8 OR 12 WEEK SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR IN GENOTYPE 1 NON-CIRRHOTIC TREATMENT-NAIVE MONO OR HIV-COINFECTED PATIENTS

Autores. Matilde Sanchez-Conde¹, Maria Teresa Filigheddu², Juan E. Losa², Carmen Quereda¹, Maria J. Vivancos-Gallego¹, Cristina Gomez Ayerbe¹, Maria J. Perez-Elias¹, Santiago Moreno¹, Ana Moreno¹; ¹infectious Diseases, Ramon y Cajal Hospital, Madrid, Spain; ²Infectious Diseases, Hospital Fundacion Alcorcon, Madrid, Spain

Ciudad y país Glasgow, United Kingdom

Fecha inicio y fin: 11-15/11/2016

Entidad organizadora: AASLD

Tipo de participación: POSTER

17. **Nombre del congreso** HIV DRUG THERAPY GLASGOW 2016

Título del trabajo MORTALITY DURING DIRECT ACTING ANTIVIRAL THERAPY IN HCV/HIV PATIENTS WITH CIRRHOSIS.



Autores. Vivancos-Gallego, MJ.; Del Campo. S; Gomez-Ayerbe. C; Sanchez-Conde. M; Casado. JL; Quereda. C; Perez Elias, MJ.;; Moreno, Ana; Moreno. S.

Ciudad y país Glasgow, United Kingdom

Fecha inicio y fin: 23-26/10/2016

Entidad organizadora: HIV DRUG THERAPY GLASGOW

Tipo de participación: POSTER

18. **Nombre del congreso** HIV DRUG THERAPY GLASGOW 2016

Título del trabajo EFFECTIVENESS OF NEW DIRECT-ACTING ANTIVIRALS IN A REAL-LIFE COHORT OF DIFFICULT-TO-TREAT HCV AND HIV/HCV-COINFECTED PATIENTS.

Autores. María J. Vivancos Gallego; Matilde Sánchez-Conde; Ana Moreno; Alberto Díaz; María J. Pérez-Elias; Carmen Quereda; Santos del Campo; Sara Bañón; Jose Luis Casado; Marisa Mateos; Santiago Moreno.

Ciudad y país Glasgow, United Kingdom

Fecha inicio y fin: 23-26/10/2016

Entidad organizadora: HIV DRUG THERAPY GLASGOW

Tipo de participación: POSTER

19. **Nombre del congreso** HIV DRUG THERAPY GLASGOW 2016

Título del trabajo RENAL SAFETY OF BOOSTED PI IN HIV/HCV-PATIENTS ON SOF/LDV

Autores. María J. Vivancos Gallego; Matilde Sánchez-Conde; Ana Moreno; Alberto Díaz; María J. Pérez-Elias; Carmen Quereda; Santos del Campo; Sara Bañón; Jose Luis Casado; Marisa Mateos; Santiago Moreno.

Ciudad y país Glasgow, United Kingdom

Fecha inicio y fin: 23-26/10/2016

Entidad organizadora: HIV DRUG THERAPY GLASGOW

Tipo de participación: POSTER

20. **Nombre del congreso** 21st International AIDS Conference (AIDS 2016)

Título del trabajo DAA VIRAL FAILURE AND SALVAGE THERAPY IN “REAL LIFE”: IS RESISTANCE TESTING (RT) NEEDED?



Autores. Moreno, Ana; **Vivancos-Gallego, MJ.**; Gomez-Ayerbe. C; Sanchez-Conde. M; Casado. JL; Del Campo. S; Quereda. C; Perez Elias, MJ.; Moreno. S.

Ciudad y paísDurban, South Africa

Fecha inicio y fin:18-22 Julio, 2016

Entidad organizadora: International AIDS Society

Tipo de participación: POSTER

21. **Nombre del congreso** International Liver Congress 2016, EASL

Título del trabajo REAL LIFE DATA ON DAAS USE AMONG HCV-PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC KIDNEY DISEASE NOT ON HEMODIALYSIS

Autores.Moreno, Ana; A. Fernandez; **Vivancos-Gallego, MJ.**; J. Graus; M. García-González; F. Liaño; Perez Elias, MJ.; Gomez-Ayerbe. C; M.L. Mateo; Del Campo. S; R. Bárcena; Moreno. S.

Ciudad y paísBarcelona, España

Fecha inicio y fin. 13-17 Abril 2016

Entidad organizadora:European Association for the Study of the Liver (EASL)

Tipo de participación: POSTER

22. **Nombre del congreso** International Liver Congress 2016, EASL

Título del trabajoREAL LIFE” SAFETY AND EFFICACY OF INF/RBV-FREE, FULL-DOSE SOF-BASED THERAPY IN KIDNEY TRANSPLANTED PATIENTS

Autores.Moreno, Ana; A. Fernandez; **Vivancos-Gallego, MJ.**; J. Graus; M. García-González; F. Liaño; Perez Elias, MJ.; Gomez-Ayerbe. C; **M.L. Mateo; Del** Campo. S; R. Bárcena; Moreno. S.

Ciudad y paísBarcelona, España

Fecha inicio y fin. 13-17 Abril 2016

Entidad organizadora:European Association for the Study of the Liver (EASL)

Tipo de participación: POSTER

23. **Nombre del congreso:** 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Título del trabajo:IMPACT OF DAA THERAPIES IN THE PATTERN OF USE OF HAART REGIMENS IN CLINICAL PRACTICE

Autores**M.J. Vivancos Gallego**, A. Moreno, M.J. Pérez Elias, C. Quereda, M. Sanchez Conde, C.



Gomez Ayerbe, J.L. Casado, S. Moreno

Ciudad y país: Amsterdam, Holanda

Fecha inicio y fin: 09-12/04/2016

Entidad organizadora: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Tipo de participación: POSTER

24. **Nombre del congreso:** 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Título del trabajo:SAFETY AND EFFICACY OF DAA THERAPY IN NON-GENOTYPE 1 HIV/HCV PATIENTS IN CLINICAL PRACTICE

AutoresM.J. Vivancos Gallego, A. Moreno, M.J. Pérez Elías, C. Quereda, M. Sanchez Conde, C. Gomez Ayerbe, J.L. Casado, S. Moreno

Ciudad y país: Amsterdam, Holanda

Fecha inicio y fin: 09-12/04/2016

Entidad organizadora: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Tipo de participación: POSTER

25. **Nombre del congreso:** 2016 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)

Título del trabajo: REAL-LIFE RENAL SAFETY OF “BOOSTED TDF” IN HIV/HCV-PATIENTS ON SOF/LDV. (1ST AUTHOR).

AutoresM.J. Vivancos Gallego, A. Moreno, M.J. Pérez Elías, C. Quereda, M. Sanchez Conde, C. Gomez Ayerbe, J.L. Casado, S. Moreno

Ciudad y país: Boston, Estados Unidos de América

Fecha inicio y fin: 22-25/02/2016

Entidad organizadora: Infectious Diseases Society of America

Tipo de participación: POSTER

26. **Nombre del congreso:** 15th European AIDS Conference

Título del trabajo:EFFECTIVENESS OF NEW DIRECT ACTING ANTIVIRALS IN A REAL LIFE COHORT OF DIFFICULT TO TREAT HCV AND HIV/HCV COINFECTED PATIENTS.

Autores:M.J. Vivancos Gallego, A. Moreno, M.J. Pérez Elías, C. Quereda, M. Sanchez Conde, C. Gomez Ayerbe, J.L. Casado, S. Moreno



Ciudad de celebración: Barcelona, Cataluña, España

Fecha de celebración: 21-24/10/2015

Entidad organizadora: European AIDS Clinical Society

Tipo de participación: Poster

27. **Nombre del congreso:** 15th European AIDS Conference

Título del trabajo:SAFETY AND EFFICACY OF SOF-BASED THERAPY IN HIV/HCV-COINFECTED PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) IN "REAL LIFE"

Autores:M.J. Vivancos Gallego, A. Moreno, M.J. Pérez Elias, C. Quereda, M. Sanchez Conde, C. Gomez Ayerbe, J.L. Casado, S. Moreno

Ciudad de celebración: Barcelona, Cataluña, España

Fecha de celebración: 21-24/10/2015

Entidad organizadora: European AIDS Clinical Society

Tipo de participación: Poster

28. **Nombre del congreso:** 1st HIV FORUM: INTEGRASE INHIBITORS

Título del trabajo:EFFICACY AND SAFETY OF INTEGRASE INHIBITORS (INI) IN HIV/HCV CO-INFECTED PATIENTS DURING DIRECT ACTING ANTIVIRAL AGENTS (DAAS) TREATMENT

Autores: M.J. Vivancos Gallego, A. Moreno, M.J. Pérez Elias, C. Quereda, M. Sanchez Conde, C. Gomez Ayerbe, J.L. Casado, S. Moreno

Ciudad de celebración: Barcelona, Cataluña, España

Fecha de celebración: 20/10/2015

Entidad organizadora: Virology Education

Tipo de participación: Oral



XIV. REFERENCIAS



1. World Health Organization (2017). WHO global hepatitis report 2017. <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
2. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis* 2012; 55Suppl1:S33-42
3. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta- analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-569.
4. Chen TY, Ding EL, Seage Iii GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis* 2009;49:1605-1615.
5. Berenguer J, Alejos B, Hernando V, Viciano P, Salavert M, Santos I, et al. Trends in mortality according to hepatitis C virus serostatus in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2012;26:2241-2246.
6. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics. *Open Forum Infect Dis* (Spring 2016) 3 (2): doi:10.1093/ofid/ofw059.
7. Gubler J. *Cluster of sexually transmitted hepatitis C virus among the MSM population in southeast Michigan*. 2016 STD Conference, Atlanta, abstract 3F4, 2016. View abstract.
8. Ingiliz P, Martin TC, Rodger A, Stellbrink HJ, Mauss S, Boesecke C et al.; NEAT study group. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. *J Hepatol*. 2017;66:282-7.
9. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333-42.
10. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hematology* 2015; 61:77-87.
11. Masaki T, Suzuki R, Murakami K, et al. Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus particles. *J Virol* 2008; 82:7964-76.
12. Koutsoudakis G; Forns X, Pérez del Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterología y Hepatología* 2013; 36 (4):280-293.
13. Cavalcante LN, Lyra AC. Predictive factors associated with hepatitis C antiviral therapy response. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(12):1617-1631. doi:10.4254/wjh.v7.i12.1617.
14. Barcena R, Moreno A, del Campo S, Mateos ML, Garrido E, et al. The magnitude of week 4 HCV decay on pegylated interferón/ribavirin accurately predicts virological failure in patients with genotype 1. *Antivir Ther*. 2007;12:401-6.
15. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. Comparative Effectiveness of Antiviral Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2013;158:114-123. doi:10.7326/0003-4819-158-2-201301150-00576
16. Strader DB, Seeff LB. A brief history of the treatment of viral hepatitis C. *Clinical Liver Disease* 2012; 1 (1):6-11.
17. HEP Drug Interaction Checker, Liverpool University. Disponible en: <http://hep-druginteractions.org/>
18. Zeuzem S, Feld J, Wang S, et al. ENDURANCE-1: A Phase 3 Evaluation of the Efficacy and Safety of 8- versus 12-week Treatment with Glecaprevir/Pibrentasvir (formerly ABT-493/ABT-530) in HCV Genotype 1 Infected Patients with or without HIV-1 Co-infection and without Cirrhosis. Presented at AASLD 2016 Nov 11-15 Boston, MA.
19. Zeuzem S, Flamm SL, Tong M, et al. A Randomized, Controlled, Phase 3 Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir or Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Direct- Acting Antiviral-Experienced Patients With Genotype 1-6 HCV Infection: The POLARIS-4 Study. Presented at AASLD 2016 Nov 11-15 Boston, MA.
20. Olysio (simeprevir) [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Therapeutics; May 2016.
21. Daklinza (daclatasvir) [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Co; February 2016.
22. Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner, W. J., Conway, B., Ruane, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. 2015:1-10. doi:10.1056/NEJMoa1512612
23. Sovaldi (sofosbuvir) [product monograph]. Mississauga, Ontario, Canada: Gilead Sciences Canada, Inc.; July 2015.
24. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la hepatitis C. Disponible: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf
25. Viekira Pak (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir) [prescribing information]. North Chicago, IL: AbbVie Inc; June 2016.
26. Zepatier (elbasvir and grazoprevir) [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp; January 2016.
27. Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir) [prescribing information]. Foster City, CA: Gilead Sciences Inc; June 2016.
28. Epclusa (sofosbuvir and velpatasvir) [prescribing information]. Foster City, CA: Gilead Sciences Inc; June 2016.



29. Foster GR, Pianko S, Cooper C. Sofosbuvir + peginterferon/ribavirin for 12 weeks vs sofosbuvir + ribavirin for 16 or 24 weeks in genotype 3 hcv infected patients and treatment-experienced cirrhotic patients with genotype 2 hcv: the boson study. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Vienna, Austria. AbstractLO5.
30. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N et al. All-Oral 12-Week Combination Treatment with Daclatasvir plus Sofosbuvir in Patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase III Study. *Hepatology* 2015 Apr; 61(4):1127-35. Doi: 10.1002/hep.27726. Epub 2015 Mar 10.
31. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016 May;63 (5):1430-41. doi: 10.1002/hep.28473.
32. Poordad F, Lawitz E, Gutierrez JA, Evans B, Howe A, et al. C-swift: grazoprevir/elbasvir+ sofosbuvir in cirrhotic and noncirrhotic, treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, for durations of 4, 6 or 8 weeks and genotype 3 infection for durations of 8 or 12 weeks. *J Hepatol*. 2015 Apr; 62(2): S192-S193.
33. D Steven Fox, Justin J McGinnis, Ivy Q Tonnu-Mihara and Jeffrey S McCombs. Comparative treatment effectiveness of direct acting antiviral regimens for hepatitis C: Data from the Veterans administration *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 32 (2017) 1136–1142
34. Rachel Baden, Jürgen K. Rockstroh, and Maria Buti. Natural History and Management of Hepatitis C: Does Sex Play a Role? *The Journal of Infectious Diseases* 2014;209(S3):S81–5
35. Sobrino-Vegas, P., Monge Corella, S., Serrano-Villar, S., Gutiérrez, F., Blanco, J. R., Santos, I, et al. Incidence of Hepatitis C Virus (HCV) in a Multicenter Cohort of HIV-Positive Patients in Spain 2004–2011: Increasing Rates of HCV Diagnosis but Not of HCV Seroconversions. *PLoS ONE*, 9(12), e116226.
36. Hernando, V., Alejos, B., Monge, S., Berenguer, J., Anta, L, Vinuesa, et al. (2013). All-cause mortality in the cohorts of the Spanish AIDS Research Network (RIS) compared with the general population: 1997–2010. *BMC Infectious Diseases*, 13(1), 382. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-13-382>
37. Aspinall, E.J., Corson, S., Doyle, J.S., Grebely, J., Hutchinson, S. J., Dore, G.J., et al. E. (2013). Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 57 Suppl 2(suppl 2), S80–9. <http://doi.org/10.1093/cid/cit306>
38. Hagan, H., Neurer, J., Jordan, A. E., Des Jarlais, D. C., Wu, J., Dombrowski, K, et al. (2014). Hepatitis C virus infection among HIV-positive men who have sex with men: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 3(1), 31. <http://doi.org/10.1186/2046-4053-3-31>
39. Daskalopoulou, M., Rodger, A., Phillips, A. N., Sherr, L., Speakman, A., Collins, S, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK : results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV*, 1, 22–31. [http://doi.org/10.1016/S2352-3018\(14\)70001-3](http://doi.org/10.1016/S2352-3018(14)70001-3)
40. Muñoz et al. Curing Decompensated Wait Listed HCV Patients with the New DAAs : The Potential Significant Impact on Liver Transplant Wait List and Organ Allocation. (2015), 1–2. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases Boston, MA Nov 13-17 2015 Abstract 202.
41. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017; 66: 153-94
42. Casado JL, Banon S, Quereda C, Moreno A, Perez Elias MJ, Moreno S. Liver fibrosis regression after anti HCV therapy and the rate of death, liver-related death, liver-related complications, and hospital admissions in HIV/HCV co-infected patients with cirrhosis. IAS 2015. 8th Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 19 22, 2015. Vancouver. Abstract Session TUAB02HCV: The Good News Continues. (n.d.)
43. Vitale, A., Spolverato, G., Burra, P., De Feo, T. M., Belli, L., Donato, F., et al. Cost-effectiveness of pretransplant sofosbuvir for preventing recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Transplant International*, 28(9), 1055–1065. <http://doi.org/10.1111/tri.12591>
44. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 128(2005), pp. 343-350
45. Leroy V, Hézode C, Métivier S, Tateo M, Conti M, Nguyen Khac E, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV infection and decompensated cirrhosis: interim analysis of a french multicentre compassionate use programme. *J Hepatol*. 2016; 64 (Sulp 2): S133-S94
46. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Finkel JM, et al; ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015; 373:2618-28. [PMID: 26569658] [doi:10.1056/NEJMoa1512614](http://doi.org/10.1056/NEJMoa1512614)
47. Gil-Martin A et al (Gonzalez-García J presenting). Real-world outcomes with new HCV antivirals in HIV/HCV-coinfected subjects: Madrid Coinfection Registry (Madrid-CoRE) findings. The 67th Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting, abstract 78, Boston, 2016
48. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R, et al. A phase 3, openlabel, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of Simeprevir (SMV) plus Sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve or experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2.



JHepatol 2015; 62: S264-S265.

49. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al; ION-4 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373:705-13 [PMID:26196665]doi:10.1056/NEJMoa1501315

50. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA*. 2015;313:1223-31. [PMID: 25706092] doi:10.1001/jama.2015.1328

51. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al; ASTRAL-2 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2608-17 [PMID: 26575258] doi:10.1056/NEJMoa1512612

52. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniowska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plusritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;385: 2502-9. [PMID: 25837829] doi:10.1016/S0140-6736(15)60159-3

53. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of concept, single centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1049-54. [PMID: 26187031] doi:10.1016/S1473-3099(15)00157-7

54. El Raziky M, Gamil M, Ashour MK, Sameea EA, Doss W, Hamada Y, et al. Simeprevir plus sofosbuvir for eight or 12 weeks in treatment-naïve and treatment-experienced hepatitis C virus genotype 4 patients with or without cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2017;24:102-110. [PMID: 27790789] doi:10.1111/jvh.12625

55. Dieterich et al. Evaluation of Sofosbuvir and Simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. In: 65th Annual Meeting of the AASLD, November 7-11, 2014; abstract 46

56. Jensen DM et al. Safety and efficacy of Sofosbuvir - containing regimens for hepatitis C: Real-World experience in a diverse, longitudinal observational cohort. 65th Annual Meeting of the AASLD, November 7-11, 2014; abstract 45

57. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, et al; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:649-59.[PMID:25985734] doi:10.1053/j.gastro.2015.05.010

58. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al; SOLAR-2 investigators. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016

59. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for

Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017;166:637-648. doi: 10.7326/M16-2575

60. Floreani A, Cazzagon N, Boemo DG, et al. Female patients in fertile age with chronic hepatitis C, easy genotype, and persistently normal transaminases have a 100% chance to reach a sustained virological response. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23:997-1003.

61. Villa E, Karampatou A, Camma C, et al. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140:818-29.

62. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-206.

63. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2405-16.

64. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 369:678-9.

65. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al.; ION-3 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370 (20):1879-88.

66. Welzel T, Zeuzem S, Dumas E, Tarik A, Shaw D, Hazzen R, et al. GARNET: High SVR Rates Following Eight-Week Treatment with Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir for Patients with HCV Genotype 1b Infection. European Association for the Study of the Liver Special Conference: New Perspectives in Hepatitis C Virus Infection – The Roadmap for Cure 23-24 Sep 2016, Paris, France.

67. Curtis Cooper, Susanna Naggie, Michael Saag, Jenny C. Yang, Luisa M. Stamm, Hadas Dvory-Sobol, Phillip S. Pang, John G. McHutchison, Douglas Dieterich, Mark Sulkowski. Retreatment of HCV/HIV-Coinfected Patients Who Failed 12 Weeks of LDV/SOF. 2016 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, abstract 573, 2016.

68. Poordad F, Bennett M, Sepe TE, Cohen E, Reindollar RW, Everson G, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir, and sofosbuvir treatment of patients with HCV genotype-infection who failed a prior course of DAA therapy: the quartz-I study. *J Hepatol*. 2016;64(Suppl 2):S767.

69. D Sarpel, I Wasserman, AL Trochtenberg, et al. Non-adherence is the most important risk factor for ledipasvir/sofosbuvir HCV treatment failure in the real world. AASLD Liver Meeting. Boston, November 11-15, 2016. Abstract 1978

70. Zeng Q-L, Li Z-Q, Liang H-X, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in the era of DAAs: too alarming? *J Hepatol* 2016;65(5):1068-1069 23

71. Zavaglia C, Okolicsanyi S, Cesarini L, et al. Is the risk of



neoplastic recurrence increased after prescribing direct-acting antivirals for HCV patients whose HCC was previously cured? *J Hepatol* 2017; 66(1):236–237 24

72. Tsai P-C, Huang C-F, Yu M-L. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: issue of the interval between HCC treatment and antiviral therapy. *J Hepatol* 2017; 66(2):464 25

73. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. *J Hepatol* 2016;65(4):856–858 26

74. ANRS Collaborative Study Group on Hepatocellular Carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016;65(4):734–740

75. Cabibbo G, Petta S, Barbàra M, et al; ITA.LI.CA study group. A metaanalysis of single HCV-untreated arm of studies evaluating outcomes after curative treatments of HCV-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2017. Doi: 10.1111/liv.13357

76. Reig M et al. Liver cancer emergence associated with antiviral treatment: an immune surveillance failure? *Seminars in Liver Disease* 01:84, 2017.

77. Waziry R et al. No evidence for higher risk of hepatocellular carcinoma occurrence or recurrence following direct-acting antiviralHCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *International Liver Congress*, abstract PS-160, 2017.



